FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Gustave HOULBERT
Né le 13 Mars 1889, à Paris.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES VITAMINES

Président : M. VAQUEZ, *Professeur*.

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1919

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	AUGUSTE BROCA
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Bactériologie	BESANCON
Pathologie interne	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD, N.
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique chirurgicale	PIERRE DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	N.
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN.
Clinique des maladies infantiles	TEISSIER

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A.
BRUMPT	LABBE (HENRI)	MULON	SICART
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. VAQUEZ

Médecin des Hôpitaux.

Après avoir été pour moi un maître excellent, il me fait un grand honneur en acceptant de présider cette thèse; qu'il trouve ici l'assurance de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. BOUIN

De la Faculté de Médecine de Nancy.

A qui je dois l'idée de ce travail, hommage de profonde reconnaissance pour toutes les marques de sympathie et les précieux conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer.

A Monsieur le Docteur LAUBRY

Médecin des Hôpitaux.

Il a guidé mes premiers pas en médecine, il m'a sans cesse soutenu et conseillé. Je lui exprime ici toute ma reconnaissance et l'assurance de mes sentiments très affectueusement dévoués.

A Mon Bataillon

Le 13e Chasseurs Alpins.

Avec qui j'ai vécu quatre ans, à mes camarades de combat, Officiers et Chasseurs surtout à ceux qui sont tombés.

A Monsieur le Professeur WEISS

De la Faculté de Médecine de Nancy,
Officier de la Légion d'Honneur.

En souvenir des jours de guerre pendant lesquels j'ai été sous ses ordres. Hommage de ma respectueuse gratitude pour les preuves d'affection bienveillante qu'il m'a toujours témoignées.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur RICHARDIÈRE, Médecin des Hôpitaux. — Enfants Malades 1909-1910.

Monsieur le Professeur VAQUEZ.

Monsieur le Docteur C. LAUBRY, Médecin des Hôpitaux. — Saint-Antoine 1910-1911.

Monsieur le Docteur BÉCLÈRE, Médecin des Hôpitaux, Membre de l'Académie de Médecine.

Monsieur le Docteur DECLOUX, Médecin des Hôpitaux (in memoriam). — Saint-Antoine 1911-1912.

Monsieur le Docteur WIART, Chirurgien des Hôpitaux. — Saint-Antoine 1912-1913.

A MES AUTRES MAITRES

MM. ALGLAVE, Professeur agrégé, Chirurgien des Hôpitaux.

Professeur LEJARS, Chirurgien des Hôpitaux.

GOUGET, Médecin des Hôpitaux.

BENSAUDE, Médecin des Hôpitaux.

A LA MÉMOIRE DU Dr MUGNIER

INTRODUCTION

Depuis quelque temps la question des Vitamines prend chaque jour une importance plus grande ; elle a été étudiée d'abord à l'étranger, puis récemment en France par Weill et Mouriquand, et par leur élève P. Michel. Mais nous croyons pouvoir à notre tour reprendre cette étude et, tout en rappelant ce qui a été dit à ce sujet, proposer quelques hypothèses.

Nous étudierons l'action des Vitamines d'abord au point de vue nutrition et développement normal de l'homme, puis leur rôle en pathologie.

La question de l'alimentation a de tout temps été l'objet de recherches chimiques et physiologiques.

« L'alimentation d'un organisme, dit Lamblin, est connue lorsqu'on a déterminé, non seulement la liste des subtances nécessaires et suffisantes mais encore le degré d'importance de chacune d'elles. A cet effet, il semble que l'on n'ait qu'à faire l'analyse immédiate des rations qui maintiennent cet organisme en bon état d'entretien. Puis, constituant cette ration de toutes pièces avec des matériaux bien purs, on vérifierait successivement le rôle et le degré d'importance de chacun des

aliments, en les supprimant l'un après l'autre dans la ration.

« Les rations avec lesquelles on a jusqu'à présent expérimenté ici, étaient formées, par l'association de divers aliments composés : pain, lait, viande, légumes, dont la composition n'est pas entièrement connue et dès lors, certains facteurs de l'expérience restaient indéterminés. Que de tels facteurs interviennent, c'est ce qu'établit nettement l'impossibilité, où l'on s'est trouvé jusqu'à présent, de maintenir en vie des animaux en leur donnant des rations constituées de toutes pièces par l'association de tous les aliments simples supposés nécessaires, préparés un à un à l'état de pureté. Mais la cause précise de ces échecs reste encore à déterminer ». (Lamblin, *Précis de Biochimie*, Page 474).

C'est ainsi que Lamblin pose le problème, et c'est un fait curieux en effet, que l'on ne puisse remplacer l'alimentation naturelle par une alimention synthétique. Les physiologistes ont expérimenté sur des souris. Nourries avec du lait, elles vivent longtemps ; mais elles ne tardent pas à périr si on remplace le lait naturel par un lait artificiel. Cependant ce lait contenait, semble-t-il, tous les éléments du lait normal; il était préparé de la façon suivante : on précipite avec de l'acide acétique la caséine et le beurre, et le caillot est lavé avec soin; on ajoute du sucre de canne pur et un mélange artificiel de tous les sels du lait, associés dans la proportion où ce liquide les contient naturellement (Lunin). Socin a échoué en nourrissant des souris avec un mélange de sérum de cheval, de graisse, d'amidon,

de sucre, de cellulose, auxquels on ajoutait des sels et un aliment ferrugineux. Falta et Nœggerath ont nourri des rats avec des rations plus complexes : (ovalbumine, caséine, globumine et albumine du sang, fibrine, hémoglobine, nucléinate de soude, cholestérine, lecithine, graisse, amidon, glycose et sels), mais sans arriver à conserver à leurs animaux d'expérience la vie au-delà de quatre-vingt-quatorze jours et sans empêcher une perte continue du poids de leur corps.

« Que manquait-il donc à ces rations? se demande Lamblin. Est-ce tel protéique déterminé, ou au contraire quelque aliment spécifique, nécessaire seulement en très petite quantité, comme le sont l'iode et l'arsenic, dont dépend l'activité de la glande thyroïde? Ou bien les manipulations qu'avaient subies quelques-uns de ces aliments ont-elles modifié ces substances au point de les rendre inutilisables? »

Ainsi est posé un des problèmes qui intéresse au plus haut point la physiologie de la nutrition. Presque au même instant certaines idées se font jour qui font ressortir au régime alimentaire l'étiologie de maladies paraissant cependant bien étrangères l'une à l'autre.

Depuis longtemps on avait remarqué que le scorbut sévissait sur les marins, dans les voyages au long cours et était lié à la nourriture avec des viandes conservées, salées, des légumes secs, du biscuit... Le Béribéri décimait la marine Japonaise nourrie de riz décortiqué, et Eikmann montre qu'une modification de régime fait disparaître la maladie. Les médecins d'enfants remarquent que le scorbut infantile ou maladie de

Barlow sévit sur les enfants nourris avec du lait stérilisé et des farines stérilisées, et que l'on guérit les petits malades en leur faisant prendre du lait cru, du jus de citron ou de fruits crus. En Italie, on commence à abandonner les théories infectieuses et toxiques de la Pellagre et à montrer sa relation avec l'alimentation des classes pauvres à base de maïs.

C'est alors que paraissent les travaux de Funk, de Fraser et Stanton, de Weill et Mouriquand, de Cooper et d'autres que nous étudierons dans la suite. Ces auteurs étudient expérimentalement sur des animaux les troubles causés par le manque de Vitamines dans le régime alimentaire. Il semble alors que l'on puisse faire ressortir à des causes sinon identiques du moins très voisines, des maladies qui jusqu'ici ne semblaient avoir entre elles aucune relation. Bien plus, des recherches sur la croissance ont orienté vers d'autres buts : croissance, maladies de la croissance ; non seulement maladie de Barlow, mais encore rachitisme, développement des tissus, normaux et aussi pathologiques.

Les expériences ont donc montré qu'il ne suffisait pas de mettre à la disposition de l'organisme vivant les constituants que l'analyse a isolés, des graisses, des albuminoïdes, des hydrates de carbone, de l'eau et des sels, pour que la nutrition se fasse normalement, il faut autre chose. L'ALIMENTATION CHIMIQUEMENT CONVENABLE NE L'EST PLUS PHYSIOLOGIQUEMENT. La nutrition normale, la croissance, l'état de santé réclament l'intervention de facteurs indispensables qui avaient jusqu'à ces

derniers temps échappé à l'analyse et que Funk a appelé : Les Vitamines.

A côté des maladies par intoxication ou par infection prendrait place alors un autre groupe, celui des maladies par carence (Weill et Mouriquand-Hugounenq) par déficience (Funk), elles surviendraient au cours d'un régime alimentaire carencé c'est-à-dire privé de Vitamines.

Mais ces Vitamines, malgré les recherches approfondies de Funk ne sont pas encore nettement individualisées; la diversité de leur action fait prévoir leur pluralité, il n'y aurait pas une, mais des Vitamines, spécifiques chacune, soit de la nutrition, de la croissance ou d'une maladie déterminée.

Nous résumerons d'abord les travaux faits en France et à l'étranger, puis dans une seconde partie, nous étudierons plus spécialement l'influence des Vitamines sur la croissance et leur rôle dans la division cellulaire.

CHAPITRE PREMIER

ROLE DES VITAMINES DANS LA VIE NORMALE

Bien des recherches ont été faites au sujet de l'assimilation des aliments et de la nutrition normale de l'homme, mais malgré des travaux importants cette question est encore bien obscure. Il semble que les Vitamines jouent dans le métabolisme des matières albuminoïdes un rôle extrêmement important.

La vie est un double phénomène d'usure et de réparation. En effet, la condition nécessaire de la vie, c'est une continuelle décomposition des matériaux constituant l'être vivant; c'est aussi une perpétuelle réparation de cette usure par des matériaux, venus de l'extérieur et que constituent les aliments. Avec les aliments l'organisme se construit à lui-même un nouveau constituant semblable à lui; suivant l'âge, il « s'accroît » ou simplement « s'entretient ».

C'est en ce double courant, observé chez l'être unicellulaire, chez le végétal, aussi bien que dans l'organisme le plus complexe, que consiste la nutrition.

Les recherches des physiologistes ont montré que

l'organisme démolit pour reconstruire. Il n'assimile pas les matériaux tels qu'ils lui sont présentés, mais, par un travail préparatoire, il commence à fractionner en ses parties constituantes les molécules complexes qui lui sont offertes ; puis par un travail inverse de synthèse, de reconstitution il se refait une molécule spécifique. Les enzymes protéolitiques démolissent, fragmentent l'édifice moléculaire complexe qu'est la molécule protéique ; l'organisme puise dans ces éléments pour créer une autre molécule complexe semblable aux siennes propres. Abderhalden comparait ce double travail à celui que feraient des maçons qui démoliraient une église pierre par pierre et qui se serviraient des matériaux pour construire à côté un édifice semblable mais non identique.

Jusqu'à ces dernières années, les recherches des physiologistes avaient fait admettre que les matières albuminoïdes sont simplement décomposées, au cours de la digestion, en albumoses et en peptones, par la pepsine de l'estomac et par la trypsine du pancréas ; ils pensaient que la peptone, dernier terme de la digestion des albuminoïdes, est directement assimilable.

Conheim récemment a montré que l'albumose et la peptone, bien loin d'être les produits ultimes de la digestion des albuminoïdes n'en étaient au contraire que les premiers stades. Les peptones ne sont pas directement assimilables. Dans l'intestin grêle, les peptones sont attaquées d'abord par la trypsine puis par l'érepsine (de εφειπω, je démolis) qui en effet démolissent et transforment en corps plus simples : les polypeptides, puis

en d'autres plus simples encore : les acides aminés (glycocolle, alanine, valine, leucine, serine, acide aspartique, acide glutamique, arginine, lysine, tyrosine, hystidine, cystine, phenylalanine, proline, oxyproline, glycosamine, tryptophane).

C'est dans ces matériaux séparés que va puiser l'organisme pour se constituer de toutes pièces une albumine spécifique, en passant successivement par les stades polypeptides, peptones et albumoses. L'albumine nouvellement constituée est composée des mêmes éléments fondamentaux, les amino-acides, mais, dans les proportions différentes. Ainsi s'explique que l'albumine étrangère tirée du lait, des œufs ou de la chair des animaux, soit transformée en albumine humaine.

Ces conclusions sont grosses d'intérêt physiologique et pratique et les physiologistes se sont appliqués à rechercher si les acides aminés sont directement assimilables, si à eux seuls, ils peuvent assurer la nutrition de l'organisme. Fischer, Lœwi, Abderhalden et J. Olinger, Glamser, Peter Rona, Manolin, Henriques, Terunchi, Michaud, London, Suwa, Roux, Franck, Schittelhelm, Funk, Wilcock et Hopkins, Szumowiski, Hansen, Jacobsohn et Rewald, etc..., ont montré qu'il était parfaitement possible de remplacer dans l'alimentation la chair ou l'albumine par les acides aminés. Abderhalden, Franck et Schittelhelm ont même réussi à nourrir un enfant de 13 ans auquel on avait pratiqué une gastrotomie à la suite d'une brûlure de l'œsophage, en lui faisant absorber des acides aminés sous forme de lavements. Ils avaient obtenu ces acides aminés en faisant

digérer artificiellement de la viande *in vitro* par du suc pancréatique et du suc intestinal. Pendant les quinze jours qu'ont duré les recherches, l'enfant a pu, non seulement faire face à ses dépenses d'azote, mais encore en retenir une quantité notable. Son poids a augmenté et sa santé générale était excellente.

Les physiologistes ont voulu pousser leurs recherches plus loin, et ils se demandent si quelques amino-acides seulement suffisent à l'organisme pour maintenir son équilibre azoté. C'est le point de départ des expériences d'Abderhalden, de Henriques, de London. Ces physiologistes nourrissent des rats avec de la zéine extraite de la farine de maïs; mais les rats ne tardent pas à dépérir et à mourir. Des expériences antérieures avaient montré que la gélatine est incapable, à elle seule, de maintenir l'équilibre azoté. Or, ni dans la zéine, ni dans la gélatine, n'existe un des acides aminés particulièrement fragile et difficile à mettre en évidence, comme son nom l'indique : le tryptophane.

Abderhalden pour rendre le fait plus évident nourrit des chiens avec les amino-acides de la caséine et les met en équilibre azoté, mais, dès qu'il remplace cette ration alimentaire par une autre, ne différant de la première que par l'absence de tryptophane, le bilan azoté, devient négatif, cependant que l'équilibre se rétablit dès qu'on ajoute du tryptophane.

De nombreuses expériences ultérieures ont confirmé cette hypothèse : le tryptophane est absolument indispensable à l'organisme pour faire la synthèse des protéides, et, d'autre part, il était démontré que l'organisme

est incapable de produire lui-même de toutes pièces les acides aminés manquants, en particulier le tryptophane, ou de transformer certains aminés en d'autres, de structure plus simple.

Il y a lieu de rappeler ici les expériences de Forster. Forster nourrit des chiens adultes avec des résidus de viande provenant de la préparation des extraits de Liébig, épuisés plusieurs fois par de l'eau distillée bouillante, il y ajoute de la graisse, du sucre, de l'amidon. Peu après le début de ce régime, les chiens présentent des accidents nerveux très graves et meurent après 26 et 36 jours, alors que l'inanition complète permet une survie de 40 à 50 jours. Des pigeons, nourris d'amidon et de caséine se comportent de la même façon. Forster incriminait la déficience de sels minéraux; mais les expériences de Lunin et celles de Socin ont montré que ces accidents ne peuvent ressortir uniquement au manque de sels minéraux, puisque les rats et les souris qu'ils nourrissent avec un mélange de caséine, de graisse, d'amidon, de sucre, de cellulose, *de sels* ne peuvent subsister avec un tel régime et la baisse de leurs poids est continue. Nous avons déjà dit que Falta et Nœggerath n'avaient pas eu de meilleurs résultats avec des rations plus complexes (ovalbumine, caséine, globuline et albumine du sang, fibrine, hémoglobine, nucléinate de soude, cholestérine, lécithine, graisse, amidon, glycose et sels).

Bung explique ces faits par l'intoxication acide, il nourrit des souris avec une pâtée fabriquée avec un mélange de caséine lavée, de beurre et de sucre de

canne. Les souris meurent du onzième au vingt-et-unième jour, et leur mort est retardée d'une dizaine de jours si l'on ajoute à la pâtée un peu de carbonate de soude. On ne peut admettre cette théorie de l'intoxication acide, car le fait d'ajouter un alcalin à la ration alimentaire aurait dû préserver les animaux de la mort ; d'autre part, le tableau de l'intoxication acide est tout différent de celui que Bung a observé chez ses animaux d'expérience.

Ces recherches montrent seulement le rôle important que jouent les matières minérales dans la nutrition des animaux ; il avait été demontré nettement dans celle des organismes inférieurs et des végétaux. Mais la question n'est pas résolue. Il est vraisemblable que dans l'expérience de Forster, la viande, à la suite du long épuisement à l'eau bouillante qu'elle a subi, a perdu des matériaux indispensables à la vie ; il est vraisemblable aussi que ce sont les mêmes matériaux qui manquent dans les rations synthétiques des physiologistes précédemment cités... Abderhalden a pensé que c'était le tryptophane.

Toutes ces expériences tendent à établir le mécanisme de la nutrition ; mais Abderhalden n'a guère eu en vue que l'équilibre azoté. L'apport égale la dépense et la compense plus ou moins exactement. Cette question est évidemment intéressante au premier chef, mais, se greffant sur elle, il en est une qui a attiré l'attention des physiologistes : celle de la croissance. Là, l'organisme doit non seulement compenser les pertes incessantes d'énergie mais encore il doit, avec des éléments étran-

gers, fabriquer un excès de matières. Un enfant, pour grandir et se développer demande au lait de sa mère bien plus qu'une compensation, bien plus qu'une simple réparation, mais d'énormes matériaux de construction, avec lesquels il se fabriquera des tissus, il augmentera son poids, sa taille, jusqu'à l'état adulte, où il n'aura plus besoin que d'une ration d'entretien qui maintienne son équilibre azoté. Ses cellules se diviseront activement et, même à l'état adulte, si les divisions cellulaires sont terminées pour la plupart des organes, pour d'autres, elles restent très actives; c'est le cas des organes hématopoïétiques, c'est celui du testicule chez le mâle, des cornes utérines, des glandes mammaires chez la femelle au moment de la gestation.

Il paraît évident à première vue qu'une cause très voisine de celle qui préside à la nutrition normale, à l'équilibre azoté d'Abderhalden, préside aussi à cette rupture continuelle d'équilibre si l'on peut s'exprimer ainsi, qui constitue la croissance.

Nous sommes amenés alors à envisager une question extrêmement vaste puisqu'elle est celle de la nutrition et de la division cellulaire. Elle intéresse l'organisme depuis les premiers stades de son existence, l'œuf dans l'utérus maternel, l'embryon, le fœtus, le jeune animal jusqu'à l'état adulte; même à ce stade de la vie, elle intéresse les divisions cellulaires incessantes, dans les organes hématopoïétiques, dans le testicule; elle intéresse tout l'organisme de la mère en état de gestation et, par delà même la physiologie normale elle atteint toute la pathologie de la croissance : le

rachitisme fœtal, la maladie de Barlow... Le rachitisme, etc..

Et probablement intéresse-t-elle aussi les divisions et les multiplications cellulaires pathologiques anormales : le *développement des cancers*.

ROLE DES VITAMINES DANS LA CROISSANCE.

Il semble évident que dans certaines circonstances, une nourriture qui était suffisante pour des animaux adultes, soit insuffisante pour de jeunes animaux qui, non seulement, doivent compenser les pertes d'énergie, réparer l'usure incessante de leurs tissus, mais encore se développer et grandir.

De nombreux physiologistes se sont attachés à cette recherche de la relation qui existe entre la nourriture et la croissance. Mais il faut écarter tout d'abord une objection que l'on fit à plusieurs reprises aux expériences : celle de l'uniformité de régime. Pour certains, le fait de nourrir des animaux d'expériences avec un régime constamment le même aurait une influence néfaste pour la croissance; il est facile de prouver qu'il n'en est rien. Puisque, quelque soit la forme sous laquelle est présentée à l'organisme la molécule protéique, elle doit être dissociée entre ses constituants les plus simples, c'est-à-dire les acides animés, qui seuls sont assimilables. Il parait évident, qu'il suffise de présenter à l'organisme un régime qui les contient tous, qui contient autre chose encore comme nous le verrons plus tard,

pour que la nutrition et la croissance puissent se faire normalement. Le changement de régime ne peut avoir qu'une influence, celle d'exciter l'appétit. Cette influence, il est vrai, est utile, mais elle n'est pas indispensable, Hart, Mc Collum, Steenbach, Humprey ont nourri des rats pendant trois ans, sans jamais varier un régime alimentaire exclusif, et cela, sans modifier l'état de santé de leurs animaux, et sans influer sur leur croissance. Le jeune animal ou le jeune enfant d'autre part, au moment où il croît activement, depuis sa naissance, jusqu'à un âge parfois avancé ne reçoit pour toute nourriture que du lait.

C'est après avoir écarté cette objection qu'Osborn, Mendel et Ferry expérimentant sur des rats blancs, cherchent à déterminer les substances qui, dans l'alimentation arrêtent la croissance. Ils nourrissent des rats blancs avec un mélange de graisse, d'hydrates de carbone, de sels et d'albumine soigneusement purifiée. Les animaux d'expérience vivent avec un tel régime pendant plus d'un an, mais, selon l'expression des auteurs : « Ils ne conservent une santé parfaite qu'en tant que leur croissance est arrêtée complètement ».

Ces résultats confirment ceux que Stepp a obtenu. Cet auteur ne réussit pas à maintenir en vie des souris en leur donnant une nourriture soigneusement épuisée par l'alcool, mais la santé est parfaite dès qu'il ajoute aux aliments les substances que l'alcool avait dissoutes. Presque au même moment paraît un travail de Hopkins. Lui aussi, nourrit des rats avec de la caséine à laquelle il ajoute des graisses, des hydrates de carbone et des sels.

Avec un tel régime la croissance des jeunes rats est arrêtée. Au contraire elle est parfaitement normale si, au mélange précédent, on ajoute une petite quantité de lait : quelques centimètres cubes seulement. Il remarque cependant un fait qui le surprend tout d'abord, c'est que, parfois, des mélanges analogues, dans les mêmes proportions, n'entravaient que peu la croissance. Mais il s'aperçoit bientôt que les graisses et surtout la caséine du commerce, contiennent des impuretés; et il a le premier montré l'influence de ces impuretés sur le résultat des expériences; elles paraissaient secondaires et tout à fait accessoires; en réalité, ce sont elles qui, comme nous le verrons dans la suite jouent le rôle principal. Les résultats sont tout différents et la croissance est arrêtée quand, au lieu de donner à ses rats la caséine impure du commerce, Hopkins l'épuise soigneusement par l'alcool. Un peu plus tard Osborn, Mendel, Ferry entreprennent une série de recherches très intéressantes, et nous reproduirons quelques-unes des courbes qui résument leurs expériences.

Le rat de la courbe N° 1 a été nourri avec le régime suivant :

Caséine de vache	18
Amidon	32,5
Sucre	20 à 17
Agar	5
Mélange de sels	2,5
Graisse	22 à 25

Notons que son mélange de sels est ainsi constitué :

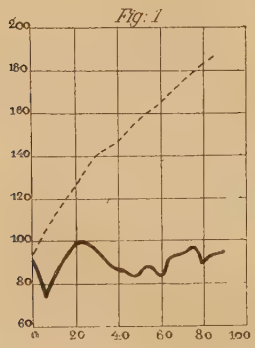
$(Po^4)^2\ Ca^3$	10 grammes
$Po^4H\ K^2$	37 —
Na Cl	20 —
Na citrate	15 —
Mg citrate	8 —
Ca lactate	8 —
Fe citrate	2 —
	100 grammes

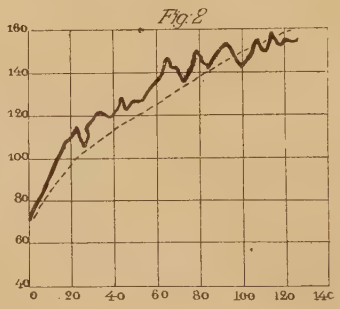
Avec ce régime la courbe montre un arrêt de croissance très net (le pointillé étant la courbe d'un animal témoin).

Si (courbe n° 2), au régime précédent il en substitue un autre constitué par :

Poudre de lait	60 grammes
Amidon	15,7 —
Mélange de sels	1 —
Graisse	23 —

la croissance a lieu normalement et est considérable.

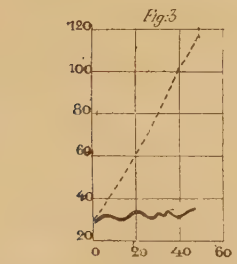


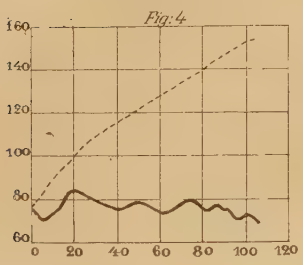


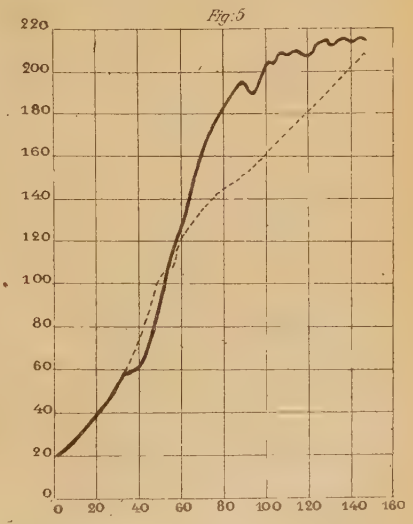
Si, d'autre part, aux régimes précédents (courbe n° 1) ils ajoutent du lait privé d'albumine la croissance se

fait normalement comme le prouvent les courbes suivantes :

	COURBE 3	COURBE 4	COURBE 5
Caséine de vache	18	18	18
Lait sans albumine	0	0	28
Amidon	29,5	32,5	21-27
Sucre	15	20-17	0
Agar.	5	5	5
Mélange de sels.	2,5	2,5	0
Graisse	30	22-25	28-27







A la suite de ces expériences et pour en préciser davantage le sens, les auteurs, après une analyse minutieuse du lait libre d'albumine qu'ils emploient, fabri-

quent un lait artificiel dans lequel ne rentre aucune trace de protéine et qui, autant qu'il leur est possible, se rapproche de la composition du lait naturel.

Lorsqu'ils expérimentent avec ce lait, ils obtiennent une croissance normale. Ils concluent que ce sont des sels anorganiques qui président au phénomène de la croissance. Cependant, dans un travail ultérieur, ils concèdent obtenir avec ce lait artificiellement préparé, des résultats moins bons qu'avec le lait naturel.

Hopkins reprend les expériences précédentes et signale un arrêt total de la croissance quand il nourrit des rats avec de la lactose du commerce, purifiée par des cristallisations successives.

D'autres auteurs, à la même époque, étudient la même question : W. Heubner essaie sur des jeunes chiens l'influence des produits phosphorés et il trouve que la lécithine favorise la croissance dans de notables proportions. Mc. Collum et Davis montrent que le beurre et l'extrait éthéré de jaune d'œuf accélèrent puissamment la croissance. Schafer recherche l'influence des extraits d'ovaire, d'hypophyse et de corps thyroïde, sur la croissance des rats blancs et il constate que tandis que les extraits d'ovaire et d'hypophyse ne donnent aucun résultat, ceux du corps thyroïde jouent un rôle considérable. Aldrich non plus n'obtient aucun résultat sur la croissance en nourrissant des rats avec de l'hypophyse.

Les expériences précédentes ont prouvé que l'arrêt de la croissance n'était pas causé par un défaut de protéine, ni d'hydrate de carbone, ni de sels, mais par le

manque dans les différents régimes institués d'une substance non déterminée, soupçonnée par Hopkins dans les impuretés de la caséine du commerce et qui existerait dans la nourriture habituelle de l'homme et des animaux, sans que les analyses chimiques ou les expériences physiologiques aient réussi à la mettre en évidence.

Les recherches en étaient là lorsque Funk, à la suite de ses expériences sur le Béri-béri et le Scorbut fut amené à étudier l'influence de l'alimentation sur la croissance des poulets. Nous verrons ultérieurement comment il fut conduit à cette étude. C'est un fait d'observation courante que les poules dans une basse-cour, malgré l'abondance des grains qu'on leur donne sont constamment occupées à rechercher dans le fumier ou dans le sol qu'elles grattent, des insectes et des vers. Elles ont aussi un véritable appétit pour les aliments frais et on les voit journellement abandonner l'orge, l'avoine ou le blé qu'elles sont en train de manger pour se précipiter sur des vers de terre ou sur des feuilles de salades... qu'on leur donne à ce moment.

Les poules, renfermées dans une cour trop étroite et dont le sol est pavé dépérissent malgré l'abondance de nourriture, qu'elles laissent bien souvent, et présentent des signes de paralysie et de rachitisme; ce fait ne se produit jamais pour les volailles des grandes fermes qui errent dans une vaste cour. Elles mangent de l'herbe, suivent bien souvent la charrue dans la terre qu'on laboure pour manger les vers qui se trouvent déterrés.

Funk expérimente sur des poulets, il en nourrit cer-

tains uniquement avec du riz non décortiqué, tandis qu'il ajoute au riz constituant la ration d'un autre lot de poulets, de l'huile de foie de morue. Les poulets ne recevant que du riz ne vivent guère plus de neuf à dix semaines tandis que ceux qui reçoivent en plus de

Poulets de la même couvée dont l'un a reçu une alimentation normale, l'autre une alimentation complètement dépourvue de vitamines de croissance.

l'huile de foie de morue vivent beaucoup plus longtemps, mais, fait extrêmement curieux, leur croissance s'arrête totalement. Nous reproduisons une photographie typique...

Deux poulets ont été nourris, l'un normalement, l'autre avec du riz non poli et de l'huile de foie de morue. Pendant les deux premiers mois la différence ne fut guère sensible entre les deux animaux... mais pen-

dant les mois qui suivirent, l'un se développa normalement, l'autre, tout en se portant très bien, resta d'une façon constante de la même taille et d'un poids oscillant entre 150 et 160 grammes, c'est-à-dire gardant, et cela pendant cinq mois, la taille et le poids d'un poulet de 5 à 6 semaines. La plume et les ergots croissent normalement mais l'animal ne présente aucun caractère sexuel secondaire, la crête ne se développe pas et la voix reste celle d'un poussin de quelques semaines.

Cette expérience montre avec évidence que dans la nourriture il existe une substance restée jusqu'à présent inconnue, et qui est absolument indispensable à la la croissance. C'est cette substance que contiennent les impuretés de la caséine du commerce comme l'avait signalé Hopkins.

Les expériences d'Osborne et Mendel comme nous l'avons vu précédemment semblaient contredire cette hypothèse puisque ces auteurs ont réussi à ne pas arrêter la croissance des rats blancs en les nourrissant avec du lait préparé artificiellement et dépourvu d'albumine, de la caséine, de l'amidon, du sucre, de la graisse et un mélange de sels.

Hopkins avait déjà remarqué que la caséine renfermait des impuretés ; Funk entreprend la critique minutieuse des expériences d'Osborne et Mendel et arrive à montrer que le beurre, libéré soigneusement des matières azotées qu'il contient, est incapable de fournir à l'animal les éléments nécessaires à sa croissance. Il a obtenu les mêmes résultats en purifiant minutieusement

la caséine et en stérilisant le lard (150° pendant une heure à l'autoclave).

12 kilogs de beurre sont fondus à 45° et centrifugés énergiquement pendant 30 à 40 minutes à 6.500 tours par minute. La graisse perdue est aspirée à la pipette. Ainsi se trouvent séparées trois couches : une première de graisse, enlevée à la pipette, une seconde, aqueuse, trouble, la troisième constituée par des cellules épithéliales, des débris de poils et diverses impuretés.

La solution aqueuse (d'un volume de 1.300 centimètres cubes) est filtrée sur de l'ouate, et traitée par deux volumes d'alcool : il se forme un précipité gélatineux. On centrifuge la partie liquide, on la concentre dans le vide jusqu'à 290 centimètres cubes puis on filtre. On prélève 10 centimètres cubes de cette solution pour y doser l'azote, et l'on trouve que la totalité de la solution en renferme 2 gr. 23.

La graisse (aspirée tout à l'heure à la pipette) est refondue entre 40 et 45°, additionnée de son volume d'acétone et de 2 litres d'eau acidulée à 1/2 pour cent d'acide chlorydrique. Il se forme ainsi une fine émulsion, agitée, pendant une demi heure dans une « machine à agiter ». On sépare ensuite à l'aide d'un entonnoir à décantation la couche graisseuse de la couche aqueuse. Après filtrage de la solution aqueuse, on la concentre dans le vide jusqu'à 150 centimètres cubes et l'on filtre. L'épreuve à l'oxyde de cuivre a montré que la totalité de la solution renfermait 0,0234 d'azote.

Les auteurs veulent pousser plus loin la purification de leur beurre. La graisse, purifiée comme nous l'avons

vu a été portée pendant six heures à l'ébullition dans un appareil à reflux avec 1500 centimètres cubes d'une solution d'acide chlorydrique à 1/2 pour cent. Après élimination de l'eau et concentration dans le vide à basse température, il fut possible de mettre en évidence 0,0014 d'azote dans la masse totale, la méthode de Dumas révélait même 0,0022 grammes d'azote.

On voit qu'il est presque impossible de libérer complètement le beurre des substances azotées.

Les auteurs nourrissent des rats avec le mélange suivant :

Caséine	22
Amidon	42
Sucre de canne	21
Lard	14,4
Mélange de sels	2,6

La caséine a été épuisée par l'alcool absolu, pendant 6 heures dans un appareil à reflux.

Le lard a été chauffé pendant une heure à l'autoclave à 150°.

Les expériences ont porté sur 318 rats, et, avec un tel régime, il fut impossible de les maintenir en vie plus de 47 jours.

A la suite des travaux de Funk, Suzuki, Shimamura et Odaké gavent des chiens avec du riz poli et avec de la viande de cheval qui avait été épuisée par de l'eau. Pendant les trois ou quatre premières semaines les animaux n'accusent aucun trouble notable, mais bientôt, ils manifestent une anorexie progressive, et malgré le gavage, maigrissent, perdent de leur poids, et dépérissent très rapidement. Il suffit de leur donner de

l'extrait alcoolique d'enveloppe de riz pour que tous ces phénomènes disparaissent, pour que l'appétit reparaisse considérable et que la courbe du poids se relève et augmente rapidement.

Un peu plus tard J.-H. Northrop montre que la mouche des fruits (drosophila ampélophila) élevée dans des conditions aseptiques se développe mieux lorsqu'on lui donne une nourriture additionnée de levure de bière.

Il étudie le développement des larves, élevées dans des milieux à base de bananes et de caséine et renfermant des proportions plus ou moins élevées de levure, ou même sur un substratum uniquement composé de levure. Lorsque la proportion de levure est très faible le développement des larves se fait mal, il s'améliore au contraire, d'une façon sensible, à mesure qu'on augmente la proportion de levure, la croissance est plus rapide, le nombre de mouches qui arrive à l'état adulte est plus grand. La levure semble donc contenir une substance éminemment favorable à la nutrition et à la croissance des insectes d'expérience.

Sortant du domaine de l'expérience et de la rigueur du laboratoire, l'observation courante de la vie des animaux, pour moins de précision qu'elle donne, n'en est pas moins intéressante. Nous avons signalé l'appétit tout particulier des poules pour les aliments frais, tels que les vers de terre, les feuilles de salade, les brins d'herbes; celui des oiseaux en cage n'en est pas moins grand pour le mouron, les graines fraiches de plantain les feuilles de salade. Les animaux chétifs, mis au vert ont une santé rapidement meilleure. Les vaches à

l'étable mangent avec avidité, après être restées au foin un certain temps, les tranches de betteraves ou l'herbe fraîche qu'on leur donne.

Il est courant d'entendre dire aux paysans que le lait d'hiver, alors que les vaches sont nourries avec du foin est moins bon que le lait d'été quand les animaux vont aux champs ou sont nourris d'herbe fraîche.

Fleischmann a pu montrer que les veaux venus l'hiver grandissaient moins bien que ceux nés en été. Il apparaît donc que par la dessication, une substance est, sinon détruite, du moins fortement réduite, qui est indispensable à la nutrition et au développement normal de l'individu. Il est tout-à-fait vraisemblable que cette substance est la même qui manquait dans les régimes alimentaires synthétiques des expériences que nous avons citées.

Et alors il ne nous paraît pas étonnant que nous-mêmes éprouvions souvent un véritable « appétit » un véritable « besoin physiologique » pour les légumes verts, pour les fruits et pour les crudités. Au début de cette guerre (1) le régime alimentaire des troupes était constitué presque uniquement de viande conservée, de légumes secs, de pâtes alimentaires, de lait stérilisé, de riz. C'est avec une véritable avidité que les hommes dès qu'ils le pouvaient récoltaient des salades de pissenlits, recherchaient dans les champs abandonnés des pommes de terre ou des fruits.

1) Depuis les travaux et les communications de Weill et Mouriquand à l'Académie on a introduit dans l'alimentation des troupes des légumes verts pour compléter les conserves alimentaires et les légumes secs.

Nous voici bien loin déjà des premières expériences purement spéculatives. Peu à peu, les physiologistes ont à la fois élargi et précisé la question, ils ont éliminé les causes qui faussaient le résultat des expériences et égaraient les interprétations. C'est depuis les travaux de Funk surtout que la lumière semble se faire sur cette substance inconnue.

Résumons donc rapidement les résultats des recherches faites jusqu'à présent :

Une alimentation chimiquement convenable ne l'est pas physiologiquement. Il ne suffit pas de donner à l'organisme des sels, des hydrates de carbone, des matières protéiques soigneusement purifiées pour assurer non seulement sa nutrition, mais encore son développement physiologique normal et sa croissance.

Il faut que l'organisme ait à sa disposition autre chose pour faire la synthèse des acides aminés séparés par les ferments digestifs. Abderhalden avait pensé que pour ce faire la présence d'un acide aminé, le tryptophane, était nécessaire et suffisant. Il en avait fait en quelque sorte le centre de cristallisation autour duquel viendraient se grouper les différents acides aminés, pour se combiner de proche en proche, jusqu'à former une molécule protéique spécifique, identique à celle de l'organisme qui assimile. Mais pourquoi un acide aminé serait-il ce centre de reconstitution, pourquoi le tryptophane en particulier? Il paraît bien plus évident que l'excitant nécessaire existe en dehors des acides aminés et qu'il est différent, d'eux en général, et du tryptophane en particulier.

Il apparaît évidemment comme étroitement associé au tryptophane. C'est lui qui déterminerait le métabolisme de la molécule protéique et conditionnerait la nutrition. C'est cet excitant, ou disons-le tout de suite, — car nous y reviendrons dans la suite — un autre, sinon identique, du moins très semblable, qui présiderait au phénomène de la croissance. Une substance mal connue encore existe dans l'alimentation normale des animaux et des hommes, elle est commune aux souris, aux rats, aux chiens... à nous-mêmes. (Certains auteurs comme Macalister et plus tard W.-B. Bottomley, puis Mlle Mockeridge ont voulu l'étendre aux plantes (1). Comme l'a montré Funk elle est fragile, elle est entraînée par l'eau quand on épuise la viande à l'ébullition. (Expériences de Shimamura, Suzuki et Odaké sur les chiens). Elle est détruite par la chaleur et la stérilisation, elle n'existe pas dans les aliments synthétiques artificiellement préparés... et si certaines expériences ont paru contradictoires comme celles de Opkins et

(1) Macalister avait tenté en expérimentant sur des jacinthes de rechercher chez les plantes une substance analogue à celle qui favorise la croissance des animaux.

Un peu plus tard W.-B. Bottomley montre que pour croître les plantes ont besoin, non seulement d'une quantité d'aliments minéraux, mais encore d'une quantité, d'ailleurs fort petite, de substances organiques définies. Il propose pour ces substances, le nom d'auximones indiquant ainsi qu'elle favorisait la croissance. L'auteur remarque que dans des flacons ensemencés avec une culture impure d'azotobacter chroococcum (provenant de la terre de jardin) il se formait, en présence des auximones de la tourbe, une écume épaisse à la surface du liquide et que les nitrates ne s'y accumulaient pas, contrairement à ce qu'on observait dans les flacons témoins. Avec ce réactif on a mis en évidence des auximones dans la levure de bière, dans les graines germées de pois, de maïs, de riz, de blé — peu dans les graines de blé sec, aucun dans les grains de riz et les pois secs. — Les auximones semblent résister 1/2 heure à 134°. L'auteur étudie l'action des auximones sur la « lemna minor » et montre que cette action est très active sur la croissance.

d'Osborne et Mendel, c'est que cette substance était présente à l'état de traces dans l'alimentation *mal purifiée* qu'ils donnaient à leurs animaux. C'est cette substance que les animaux recherchent avec avidité dans l'herbe verte, les carottes, betteraves, feuilles vertes, etc... car la dessication la modifie et diminue sa puissance. Enfin, c'est elle que nous demandons aux légumes verts, aux crudités, aux fruits, au lait cru. C'est elle surtout qui est indispensable à l'embryon et au fœtus qui se développent, à l'enfant qui grandit, comme à la mère qui porte et qui allaite...

Funk lui a donné le nom de VITAMINES et sous ce nom il a englobé tout un groupe de substances voisines mais dont la composition, et partant les effets physiologiques sont légèrement différents; il n'y aurait pas UNE mais DES vitamines, et nous verrons que leur action dépasse de beaucoup le cadre, cependant vaste, dans lequel les expériences précédentes les avaient placées.

Nous savons que des physiologistes ont augmenté la croissance, arrêtée par la privation de ces vitamines, en donnant à l'animal des extraits de tumeurs. Carel d'autre part entretient non seulement la vie, mais encore la croissance de tissus *in vitro* en ajoutant à son milieu de culture de l'extrait de tissu embryonnaire.

Ainsi, l'action de ces vitamines sort de l'expérience de laboratoire pour s'étendre à la clinique.

A la lueur de cette notion bien des symptômes sont éclairés qui jusqu'à présent restaient indécis; ils ressortissent à la déficience de vitamines comme nous allons essayer de l'établir maintenant.

CHAPITRE DEUXIÈME

ROLE DES VITAMINES EN PATHOLOGIE

Dans le premier chapitre nous avons étudié le rôle des vitamines dans la vie normale. Nous verrons que leur rôle n'est pas moins grand dans la pathologie. Nous étudierons d'abord les maladies de l'enfance : maladie de Barlow, puis le rachitisme, nous verrons ensuite les autres avitaminoses, le scorbut, le béri-béri, la pellagre.

Rôle des vitamines dans la maladie de Barlow (1).

« Le scorbut infantile est une affection caractérisée par une anémie marquée et de fortes douleurs rapportées aux os. Anatomiquement, il est essentiellement caractérisé par la présence d'épanchements sanguins sous-périostiques, siégeant en principe, autour des os des membres inférieurs... Après l'éruption des dents, on rencontre, comme dans le scorbut des adultes, des ecchymoses gingivales; en général elles sont moins importantes. Ce qui distingue le scorbut infantile des

(1) L'historique de la maladie de Barlow est longuement exposée dans le remarquable article de Netter (*Semaine médicale*, février 1899).

autres anémies, c'est son arrêt immédiat sous l'influence du lait frais et du jus de légumes et fruits frais. » (Thomas Barlow).

On est souvent en présence d'un nourrisson bien portant, gras, bien soigné, mais nourri artificiellement, soit au biberon, soit à l'aide des bouillies industriellement préparées.

De sexe indifférent, il est âgé le plus souvent de sept à onze mois, quelquefois quinze. Souvent, mais pas toujours il présente des signes de rachitisme, mais d'un rachitisme en général peu marqué. Une gastro-entérite plus ou moins grave est habituelle. Le début a été assez brusque; sans que l'on sache trop pourquoi, l'enfant prend un aspect grognon, il pâlit, se plaint dès qu'on le touche, sa température est à 38 ou 39°... Bientôt on remarque un œdème léger d'un pied, puis de l'autre. L'impotence fonctionnelle a augmenté peu à peu, jusqu'à empêcher tout mouvement. C'est généralement à ce moment que le médecin est consulté. On localise assez facilement la douleur presque toujours au niveau d'un cartilage de conjugaison, et du côté de l'épiphyse fertile, en haut du tibia, en bas du fémur.

Aux symptômes locaux que nous avons signalés s'en joignent d'autres que l'on doit toujours rechercher pour poser le diagnostic : ce sont les hémorragies. Parfois, on constate seulement quelques taches purpuriques, un peu de mélœna, ou d'hématurie, une tendance aux épistaxis. Mais c'est surtout la bouche que l'on doit examiner. Les gencives sont tuméfiées, turgescentes, violacées, saignantes et fongeuses, l'haleine est très

fétide. Même quand l'enfant est plus jeune et que les dents ne sont pas encore sorties, on note sur les gencives, au niveau du rebord alvéolaire, la présence de petites plaques ecchymotiques.

L'œdème augmente progressivement, la peau est lisse et tendue, mais sans changement de couleur et sans hyperthermie locale. Parfois, les mêmes symptômes apparaissent aux membres supérieurs, toujours au niveau des épiphyses fertiles, près du poignet et de l'épaule. Quelquefois, mais rarement, les symptômes peuvent s'étendre à la face, à la région scapulaire et vertébrale. Des cas d'exophtalmie ont été signalés et d'ecchymoses conjectivales.

Si l'enfant n'est pas soigné, les lésions s'accentuent et arrivent au décollement au niveau des cartilages dia-épiphysaires, des extrémités antérieures des côtes au niveau des jonctions chondro-sternales. Parfois même on constate des fractures diaphysaires véritables. « En même temps, l'état général fléchit de plus en plus : l'enfant s'alimente mal, reste couché sur le dos, anxieux dès qu'on semble vouloir le toucher; il s'anémie de plus en plus et finalement succombe cachectique » (A. Broca).

La pathogénie de la maladie de Barlow a été peu discutée, on s'est rendu compte tout de suite des relations qui existaient entre son apparition et le mode de nourriture des enfants atteints. C'est Barlow qui étudia le premier cette maladie à laquelle on donna son nom. Il pose en principe que si l'hygiène défectueuse peut jouer un rôle, l'étiologie vraie doit être recherchée dans

la privation prolongée de légumes frais (ou de leurs équivalents) c'est-à-dire la viande fraîche crue et le lait frais. Et, dit-il : « il semble que plus nous enlevons de choses à un aliment vivant, plus son pouvoir antiscorbutique diminue. Les légumes frais sont des antiscorbutiques plus puissants que les légumes cuits ou conservés. La viande crue est plus antiscorbutique que la viande cuite, et le jus de viande crue que le bouillon ».

Il remarque de plus que dans tous les cas qu'il a observés, l'enfant était nourri non pas au sein, mais artificiellement, avec du lait, extrêmement dilué, additionné de spécialités alimentaires; quand l'enfant est plus âgé, on remarque qu'il a été nourri avec des aliments conservés, avec des « spécialités alimentaires ».

D'ailleurs Barlow insiste sur ce fait, que les accidents disparaissent bien vite si on donne aux petits malades du lait frais, non coupé; si on remplace les spécialités alimentaires par de la purée de pommes de terre et une cuillerée de jus de viande crue... du jus d'orange, de citron, etc...

A la suite de Barlow, plusieurs médecins d'enfants étudièrent la question du scorbut infantile et de son étiologie alimentaire. Frankel, Janet-Lane-Claypon, Holst et Frölich établissent l'analogie des symptômes entre la maladie de Barlow et le scorbut expérimental des cobayes. Barlow, Holst, Looser cherchent à établir l'identité de la maladie de Barlow et du scorbut des adultes. Neumann publie des observations d'enfants atteints de scorbut infantile après avoir été nourris avec du lait chauffé quinze minutes dans un Soxhlet. Comby

rapporte que dans trois cas personnels l'usage exclusif et prolongé du lait de Gaertner (Gaertner de Vienne a obtenu par la centrifugation, un lait maternisé, décaséiné et sucré), a été suivi de scorbut infantile; sur 20 cas de cette maladie publiés en France, 12 sont imputables au lait Gaertner.

Heubner, Meyer incriminent le lait cuit... Brachi et Carr guérissent les enfants scorbutiques en leur donnant du lait cru ou du jus de citron ou de fruits... En France, paraissent de nombreuses publications : A. Broca, Marfan, Variot, Comby, Lagane, Spillmann, Weill et Mouriquand, etc.

En somme, on peut poser en principe qu'un enfant nourri de lait frais ne devient pas scorbutique. Il existe quelques observations de maladies de Barlow chez des nourissons élevés au sein, mais ces faits s'expliquent par l'état de santé de la mère. Kuhn de Moringen rapporte une épidémie de scorbut. Il signale 13 cas survenus chez des enfants dont plusieurs étaient très jeunes, nourris au sein, mais les mères qui allaitaient étaient elles-mêmes atteintes de scorbut (nous reviendrons ultérieurement sur ces faits).

D'autre part les statistiques démontrent toutes, que c'est surtout chez les enfants de la classe riche et moyenne que sévit le scorbut; il est très rare dans la classe ouvrière où les enfants sont nourris au sein, puis prennent du lait de vache, cru; de bonne heure ils mangent des purées de pommes de terre et différents légumes naturels. Dans la classe aisée au contraire on donne le plus souvent aux enfants des laits conservés,

concentrés, humanisés, maternisés; plus tard on y ajoute des farines stérilisées. Et l'on en donne d'autant plus que l'enfant souvent « vient mal ».

On change de marque, on restérilise un lait déjà industriellement modifié : l'enfant va plus mal jusqu'au jour où on lui fait prendre du lait cru, quelques cuillerées de purée de pommes de terre, du jus de fruits crus, oranges, citrons, etc... L'enfant prend ces aliments avec avidité. En deux ou trois jours l'anémie s'atténue, les couleurs reviennent, les douleurs cessent, et l'enfant, complètement guéri, reprend sa santé et sa croissance normales.

Nous publierons la lettre suivante du Docteur Courtade, parue dans la *Revue de Chimiothérapie* (N° 5 septembre, octobre 1917) et qui a la rigueur d'une expérience de laboratoire

« Dans une maison, où j'allais de loin en loin, mais non comme médecin consultant j'appris un jour qu'une fillette encore au berceau était gravement malade et qu'elle était soignée pour du rhumatisme et une maladie de cœur. Bien que le fait me parut assez surprenant, je ne dis rien. Plusieurs semaines après, l'enfant allant de plus en plus mal, le médecin traitant annonça un matin que l'enfant était presque à l'agonie et qu'il fallait se hâter de télégraphier au père, mobilisé, de revenir au plus vite s'il voulait voir son enfant encore vivante. C'est sur ces entrefaites que j'arrivai à la maison ce même matin; on me pria de voir l'enfant... Je vis une fillette de onze mois couchée dans son lit, les yeux ouverts, un peu troubles, dont les membres étaient en-

veloppés dans une épaisse couche d'ouate. Le moindre déplacement des membres provoquait des cris plaintifs, de faibles gémissements, c'est donc à grand peine que je pus l'ausculter et constater qu'il n'y avait rien d'anormal au cœur ni aux poumons. En examinant la bouche, on trouvait les gencives dépourvues de dents, d'une couleur noirâtre. Le diagnostic s'imposait : scorbut infantile ou maladie de Barlow, d'origine alimentaire.

« J'appris en effet que, depuis quatre à cinq mois, cette enfant était nourrie avec du lait stérilisé et homogénéisé et cela sans besoin, sans nécessité, sans surveillance. Je conseillai à la famille de faire venir, le plus tôt possible, le médecin traitant, pour le prier d'appeler en consultation un maître en pédiatrie ; mais comme cette consultation pouvait se faire attendre 24 à 48 heures, il fallait, en attendant, sans perdre une heure, supprimer le lait stérilisé et donner du bon lait ordinaire, non bouilli. Quand je revins à la maison, 15 jours après, la joie se lisait, sur tous les visages : l'enfant était guérie... Voilà ce qui s'était passé après mon départ : le médecin traitant, jugeant la malade à l'agonie et n'espérant pas un retour à la santé, ne voulut pas se déranger et, à plus forte raison, appeler en consultation un maître des hôpitaux d'enfants : de sorte que l'enfant ne fut soignée par aucun médecin... Quant au lait, le premier biberon fut refusé, la fillette goûta au deuxième, but avec suite le troisième et avec voracité le quatrième et les suivants, de sorte qu'en quelques jours la transformation était complète et, au bout de quinze jours,

quand je la vis, la petite malade n'était plus reconnaissable.

Les circonstances ont fait qu'aucun médicament n'a été donné et que le simple remplacement du lait stérilisé par du lait ordinaire vivant, a opéré cette résurrection ».

Il est donc de toute évidence que le scorbut infantile est dû à la déficience dans les laits industriellement préparés d'une part, dans les farines raffinées et stérilisées d'autre part, d'une substance anti-scorbutique. Cette même substance se retrouverait dans les légumes, le jus de viande crue et les fruits crus.

La question du lait est de toute première importance puisqu'elle est celle en somme de l'alimentation du nourrisson... On a péché ici par excès de zèle et c'est en voulant trop bien faire que l'on a mal fait. On n'a vu dans le lait que sa composition chimique, et on a même cherché à la modifier. On a voulu « humaniser » le lait des animaux, « materniser » le lait de vache ordinaire. On a homogénéisé, condensé, stérilisé, le lait ; on est même arrivé à le présenter sous forme de poudre qu'il suffit de délayer dans de l'eau pour obtenir un lait que l'on croyait absolument normal. Mais ici encore CE QUI EST CHIMIQUEMENT CONVENABLE NE L'EST PAS PHYSIOLOGIQUEMENT ; LES DIVERSES MANIPULATIONS INDUSTRIELLES FONT DISPARAITRE DU LAIT UNE SUBSTANCE INDISPENSABLE A SON ASSIMILATION NORMALE.

De nombreuses recherches furent entreprises pour étudier l'influence de la cuisson du lait ou de ses modifications industrielles sur la santé des jeunes animaux.

Guerlach déjà avait remarqué que des veaux nourris

avec du lait de vache cuit ne croissaient pas si bien que les animaux témoins nourris avec le même lait mais cru. Price, puis Doane et Price montrent les effets éminemment nuisibles du lait stérilisé comme alimentation de jeunes veaux. H. H. Dean expérimentant lui aussi sur des veaux ne trouve pas de différence alimentaire entre le lait cru et le lait simplement pasteurisé. Bartenstein trouve que les cobayes nourris avec du lait de vache cru ou cuit tombaient malades et présentaient des symptômes analogues à ceux de l'ostéo-tabès infantile.

Frölich, reprenant ces expériences, trouve chez les cobayes nourris avec du lait de vache chauffé soit pendant dix à trente minutes à 112° ou une heure à 100°, des fractures multiples et spontanées... L'état des os n'est pas modifié par addition au lait de jus de citrons.

D'autre part Frölich nourrit des cobayes avec de l'avoine et il arrive au résultat suivant : tandis que l'addition de lait pasteurisé (chauffé à 70°) semblait retarder l'apparition du scorbut, le lait perdait totalement cette action quand il était chauffé pendant dix minutes à 90°.

Keller expérimente sur des souris, il ne constate pas de différence entre l'emploi du lait cuit et du lait cru.

Janet-Lane-Claypon a nourri des rats avec du lait cuit, tandis que les témoins étaient nourris avec du lait cru, il ne constate aucune différence de résultats. Mais comme dans ces deux séries d'expériences, en même temps que du lait, on donnait aux rats du pain, les résultats ne sont pas concluants, car le pain peut contenir des substances anti-scorbutiques,

Rodet, Bruning, Moro, Bamberg, Esser expérimentent

sur des chiens, des porcs et des chèvres mais les résultats qu'ils donnent sont incertains et non concluants.

Les expériences tentées sur des nourrissons donnent souvent aussi des résultats divergents. Uhlig, Variot, Koplik ont de bons résultats en employant du lait stérilisé. Leeds et Davis, Halipré en obtiennent de mauvais ainsi que Hohlfield avec du lait cuit. Lust, Carel signalent des cas de scorbut consécutifs à l'emploi de lait stérilisé. Plantenga parle de cas survenus avec du lait chauffé 1/2 heure à 70°. Bendix cite un cas aggravé par l'addition de farines alimentaires et amélioré au contraire par du lait cru. Bauza guérit avec du lait cru un cas de maladie de Barlow chez une petite fille de cinq mois nourrie avec la soupe de Terrien.

Bien que ces observations n'aient peut-être pas la rigueur désirable, elles ont cependant la valeur d'expériences de laboratoire. Elles montrent nettement que pour l'enfant le lait cru est un anti-scorbutique excellent.

Pour certains auteurs (Frölich, Cooper, Marfan, Variot Broca, Weill et Mouriquand, etc...) le lait ne perdrait cette propriété ni par la pasteurisation, ni par l'ébullition, ni par la stérilisation « fraîche ». Par contre les traitements industriels : chimiques (laits humanisés) ou mécaniques (laits homogénéisés), les conservations, condensations, concentrations, réductions en poudre... modifient profondément la constitution « physiologique » du lait. Il est probable que la chaleur, surtout la cuisson prolongée, la stérilisation à hautes températures, si elles ne détruisent pas complètement les substances anti-scorbutiques du lait, diminuent cependant leur pouvoir. Il

est certain d'autre part que les manipulations plus compliquées les font disparaître complètement.

Donc, il existerait dans les aliments des substances dont la présence serait indispensable et dont l'absence provoquerait l'apparition de la maladie de Barlow.

Une « substance spéciale », existant dans l'alimentation normale, mais détruite par les manipulations s'était montrée tout aussi indispensable pour le développement normal et la croissance de l'organisme. Funk lui avait donné le nom de Vitamines.

Nous serions donc, dans le cas de la maladie de Barlow en présence d'une substance analogue. Sa constitution chimique est peut-être légèrement différente, elle aurait, sur l'organisme, une influence tout aussi nécessaire et indispensable. *La déficience de la première entraîne un arrêt de croissance, celle de la seconde provoque la maladie de Barlow.*

Il s'agirait alors d'une véritable vitamine anti-scorbutique.

Ce serait elle précisément que Funk aurait réussi à extraire du lait (mal différenciée elle se distinguerait par son point de fusion et par sa fragilité plus grande de celles que cet auteur est parvenu à extraire de la cuticule de riz).

On voit aussitôt l'importance capitale de cette notion dans l'allaitement et plus tard dans l'alimentation des enfants du premier âge. Il est dès lors nécessaire d'en voir les applications pratiques.

La qualité d'un lait ne dépendra plus seulement de sa richesse plus ou moins grande en beurre, en sucre,

caséine ou en sels minéraux ; mais aussi, de sa teneur en Vitamines. Il a été établi que les « laits modifiés » en contenaient d'autant moins qu'ils avaient subi des transformations plus importantes. Mais est-ce que tous les laits crus ont un pouvoir anti-scorbutique identique ?

Nous avons vu dans le chapitre précédent la remarque faite par Fleichmann : les veaux nés pendant l'hiver, alors que les vaches mangent surtout du foin, ont une santé moins bonne et une croissance inférieure à celle des veaux nés en été quand les vaches vont aux champs et mangent l'herbe fraîche. Kuhn de Moringen (*loco citato*) cite le cas d'enfants scorbutiques nourris au sein, mais par une mère elle-même atteinte de scorbut. La Fetra signale le scorbut infantile dans le cas de mauvaise santé de la nourrice. Andrews parle de béri-béri infantile (nous verrons plus loin les relations entre le scorbut et le béri-béri) quand la mère qui allaite le petit malade est atteinte de cette maladie. Nous verrons dans la suite qu'il est des cas de rachitisme infantile apparaissant dans des conditions analogues. Tous ces cas guérissent si une nourrice au lait non carencé est appelée à temps pour substituer son lait à celui de la mère, physiologiquement insuffisant.

On voit donc que non seulement le lait doit être frais ou faiblement chauffé pour contenir des Vitamines anti-scorbutiques ; mais encore qu'à ce point de vue il y a différentes qualités de lait. Les Vitamines de la mère passent dans son lait pour servir à l'enfant ; or c'est dans sa nourriture propre que la nourrice puise les Vitamines qui lui sont nécessaires non seulement

pour elle, mais pour l'enfant qu'elle nourrit de son lait. Et ici est vraie l'expression populaire qui dit qu'elle doit « manger pour deux » car : ou bien c'est elle qui manquera de Vitamines et elle aura des accidents... ou c'est l'enfant qui souffrira.

Une alimentation défectueuse peut donc non seulement diminuer la richesse du lait en caséine, graisse lactose, etc... mais aussi en vitamines, indispensables comme nous l'avons vu à la nutrition, à la croissance et à la bonne santé du nourrisson.

Aux nourrices, il faudra donc donner plus qu'une alimentation abondante, mais une alimentation riche en Vitamines. On leur fera prendre des légumes frais, des fruits, du lait cru, de la viande crue, des œufs peu cuits, de la levure de bière, etc...

Quand l'enfant est élévé artificiellement il faudra surtout veiller à ce qu'il ne soit pas privé de Vitamines.

Mais il ne faut cependant pas tomber dans un excès contraire et n'employer toujours que du lait cru. Il ne faut pas oublier que grâce à la pasteurisation et à la stérilisation du lait on a diminné dans des proportions énormes la mortalité infantile. Et l'on sait que beaucoup de tuberculoses infantiles reconnaissent comme origines du lait contaminé. Il faut continuer à stériliser, à pasteuriser, à faire bouillir le lait ; même on pourrait employer des laits plus modifiés encore, MAIS A LA CONDITION DE RENDRE A CE LAIT CE QUE LE CHAUFFAGE, LA CUISSON OU LES MANIPULATIONS CHIMIQUES OU PHYSIQUES LUI ONT FAIT PERDRE, C'EST-A-DIRE LES VITAMINES.

Ces vitamines, on les donnera aux nourrices comme

aux jeunes enfants sous formes d'aliments vivants. Les nourrices et les femmes enceintes devront faire rentrer dans leur régime alimentaire des légumes verts même des crudités tels que des hors-d'œuvres, de la salade, du cresson de fontaine, des fruits. Elles prendront des viandes saignantes, même de la viande crue, du lait cru, de la crème, du fromage blanc, du beurre, des œufs crus ou très peu cuits.

Au lait bouilli ou stérilisé de l'enfant, on ajoutera le jus d'une demi-orange, d'un demi-citron ou celui d'un autre fruit. On donnera de temps en temps un biberon de bouillon de légumes très peu cuits.

Mais c'est surtout quand l'enfant sera plus âgé, quand à son lait on ajoutera des farines, qu'il faudra augmenter la quantité de vitamines. En effet, le lait qui pour lui, employé seul, était anti-scorbutique peut ne plus l'être si on lui ajoute des farines « raffinées ». Les hydrates de carbone que l'on ajoute ainsi au lait réclament pour leur propre assimilation une grande quantité de « substances spéciales » et si le lait était déjà pauvre en vitamines, il deviendra tout à fait insuffisant à ce moment. Les accidents vont se manifester et seront d'autant plus précoces et d'autant plus marqués que l'on augmentera davantage la quantité d'hydrates de carbone. Funck, puis Weill et Mouriquand ont d'ailleurs montré que ceux-ci vident d'autant plus le « stock de vitamines », qu'il sont donnés en plus grande abondance.

Il s'agit bien en effet, d'un « stock de vitamines ». L'organisme emmagasine des réserves de ces substances, quand l'alimentation lui en procure en abon-

dance. *In utero*, le fœtus en fait une véritable provision qu'il emprunte au sang de sa mère puis il en trouve dans le lait de sa mère ou de sa nourrice, et si plus tard, le lait étranger ou la nourriture qu'on lui donne sont carencés, il puisera dans ses réserves. Ce ne sera qu'après certain temps, d'autant plus long que la provision était plus abondante, que se manifesteront les symptômes de carence.

Le scorbut n'apparaît jamais avant cinq mois et Barlow écrit : « Il est clair que l'organisme a le pouvoir de puiser dans ses réserves pendant de longues périodes pour obvier à la privation d'un aliment complet ».

Récemment (Archives de Médecine des enfants, avril 1915) Comby a montré que le scorbut est relativement tardif chez le nourrisson. C'est seulement après six ou dix mois de consommation de lait carencé qu'apparaissent les symptômes de la maladie de Barlow.

Il peut se faire cependant que les accidents soient plus précoces... il peut se faire surtout que des enfants plus jeunes présentent des signes atténués de scorbut vague et que l'on ne rapporte pas à cette maladie.

Un nourrisson est chétif, il vient mal, pâle et grognon il est d'une sensibilité excessive ; cependant il est élevé au sein. Ces symptômes disparaissent si la mère confie son enfant à une bonne nourrice ou si elle lui donne une alimentation mixte avec du bon lait. Examinons la mère, interrogeons-là. Quelquefois chétive, elle peut tout aussi bien paraître bien portante... mais ses gencives sont rouges et tuméfiées, facilement saignantes ; elle se plaint d'asthénie, de douleurs dans les membres.

Souvent c'est une dyspeptique, elle suit un « régime » sévère : pas de crudités (fruits, salades, radis, melon) mais des pâtes alimentaires, des purées de féculents décortiqués, des compotes de fruits bien cuits, du pain grillé ou des biscottes, etc...). En réalité c'est une femme qui, déjà avant sa grossesse, était « carencée », privée presque complètement de vitamines, ou qui en absorbait une quantité juste suffisante pour elle-même. Elle devient enceinte, un organisme se développe en elle, aux dépens du sien propre, et qui grandit activement ; il draîne à lui, pour sa croissance, la plus grande quantité possible de vitamines. Ce qui était suffisant pour la femme ne l'est plus pour la mère et l'enfant à la fois. Chez la mère, apparaissent des troubles de carence, ceux que nous avons signalés et que les classiques jusqu'à présent avaient fait ressortir à une auto-intoxication légère d'origine gravidique.

Ribemont-Dessaignes et Lepage (*Précis d'obstétrique* page 692) écrivent à l'article : gingivite et odontalgie : « les gencives sont souvent rouges et tuméfiées, facilement saignantes, surtout chez les femmes qui se nourrissent mal et qui ne prennent aucun soin de propreté de leur bouche. La gingivite des femmes enceintes, étudiée par A. et D. Pinard, puis par Dibsbury etc... débute généralement vers le quatrième mois et disparaît un mois ou deux après l'accouchement, surtout chez les femmes qui n'allaitent pas. Le traitement consiste à nettoyer la bouche, enlever le tartre, et à appliquer sur les gencives un mélange d'hydrate de chloral et d'alcoolat de cochléaria, etc... ».

Les symptômes observés par ces auteurs semblent être dûs bien plus à une privation de Vitamines qu'à une intoxication d'origine gravidique. Ce sont des symptômes de scorbut en tous points analogues à celui décrit chez les marins ; (il n'est pas étonnant dès lors que les enfants de femmes présentant de tels symptômes soient atteints de maladie de Barlow). Un régime alimentaire convenable les guérira bien plus sûrement que des badigeonnages de gencives. Surtout ce régime serait utile au jeune organisme qui se développe dans l'utérus de la mère. L'organisme maternel a beau se priver pour lui, il a beau lui donner le plus de substances vitales qu'il est capable de lui fournir, il arrivera un moment où le fœtus en sera privé où il en souffrira.

Nous sommes alors bien probablement en présence de l'étiologie véritable de ce que l'on a appelé le « rachitisme fœtal » ou le « rachitisme intra-utérin ». Nous allons l'étudier maintenant, nous étudierons le rachitisme vrai et nous verrons ensuite les rapports qui existent entre la maladie de Barlow et le scorbut vrai des adultes.

ROLE DES VITAMINES DANS LE RACHITISME

Nous étudierons tout d'abord la question bien discutée du rachitisme intra-utérin et nous verrons que son étiologie ressortit très vraisemblablement à un défaut dans la nutrition du fœtus de substances du genre des vitamines.

Ensuite, nous passerons en revue les théories différentes qui successivement furent proposées par les auteurs pour expliquer la pathogénie du rachitisme vrai. Après avoir discuté chacune de ces théories, nous montrerons qu'il est très vraisemblable que le défaut de vitamines dans l'alimentation de l'enfant peut être incriminé comme cause primordiale de cette maladie de l'enfance.

1° Rachitisme intra-utérin.

La question du rachitisme fœtal a soulevé bien des discussions. Ce fut tout d'abord un terme assez vague qui a servi d'étiquette à la plupart des lésions osseuses du fœtus et c'est ce qui explique que certaines statistiques signalent sur 500 nouveau-nés, 379 cas de rachitiques, soit une proportion de 75 p. 100. En réa-

lité, les lésions squelettiques du fœtus ressortissent à plusieurs causes.

La syphilis osseuse peut aboutir à la formation de tissus spongoïde comme dans le rachitisme vrai, et beaucoup de lésions osseuses infantiles la reconnaissent comme cause. Cette étiologie mise à part, il y a lieu de distinguer, comme Spillmann l'a montré, le rachitisme vrai, l'achondroplasie et ce que certains auteurs allemands ont appelé « l'ostéogénésis imperfecta ». Pendant longtemps il y eut une confusion de termes plus peut-être que de conception; et on trouve les désignations de : rachitisme intra-utérin, de rachitisme fœtal, de rachitisme congénital, de rachitisme micromélica (Winckler) de rachitisme annulaire, enfin d'achondroplasie.

En réalité, la syphilis mise à part, il semble exister, comme Spillmann l'a montré, deux sortes de lésions assez bien déterminées : le rachitisme fœtal ou achondroplasie d'une part, le rachitisme vrai, congénital d'autre part.

Ce qui frappe à première vue dans les cas de rachitisme fœtal, c'est la disproportion existant entre la tête et le tronc, qui paraissent normalement développés, et les membres supérieurs et inférieurs qui sont petits, massifs, d'épaisseur normale mais diminués extraordinairement dans le sens de la longueur. Le thorax est évasé à la base, le ventre volumineux, la peau est épaissie, dure et plissée. Ce rachitisme débute dans les premiers mois de la vie fœtale et « parcourt toute son évolution dans la première moitié de la grossesse. Il en

résulte que lorsque l'enfant naît, soit à terme, soit avant terme, on se trouve en face de lésions guéries et les lésions initiales ont toujours échappé à l'observation » (Porak).

Ce qui frappe à l'autopsie de ces cas, c'est la brièveté des diaphyses alors que les épiphyses et le diamètre des diaphyses est normal. L'examen histologique des os montre des lésions caractéristiques et nettement différentes de celles du rachitisme. D'abord on ne trouve jamais, ni la couche chondroïde, ni la spongoïde. D'autre part, on note l'absence de la zone cartilagineuse d'ossification au niveau de la jonction dia-épiphysaire. Ce serait cette absence du cartilage de conjugaison qui expliquerait le défaut d'accroissement de l'os en longueur, tandis que l'ossification périostée, se faisant normalement, le développement de l'os en épaisseur ne serait pas modifié. Muller disait que « c'est une distrophie spéciale du cartilage primordial. L'os ne se développe pas ou se développe mal dans le sens longitudinal. La formation du tissu osseux se produit d'une façon très active du côté du périoste ».

Spillmann cite l'observation extrêmement intéressante d'un cas observé dans le service du professeur Hergott à Nancy : nous la résumerons ici.

Les quatre membres sont remarquables par leur peu de longueur. Les cuisses surtout sont d'une brièveté tout à fait extraordinaire. La peau est épaisse, indurée, plissée.

L'autopsie permet de constater que les os sont petits, trapus, ramassés, la diaphyse est très courte comme

réduite. En comparant ces os avec ceux d'un fœtus normal à terme, on voit que si les épiphyses ont à peu de chose près les mêmes diamètres dans les deux cas, il n'en est pas de même de la diaphyse de l'os altéré. Celle-ci a une longueur bien moindre que celle de l'os pris comme terme de comparaison. C'est ainsi que la diaphyse de l'humérus normal a 6 centimètres de longueur, alors que la diaphyse de l'os malade n'en mesure que deux, tout en ayant cependant la même épaisseur. Les mêmes disproportions existent pour le radius et le cubitus (3 centimètres de long au lieu de 7). Le fémur, le tibia et le péroné présentent des lésions analogues, tandis que les épiphyses ont un volume normal ».

Il s'agit donc d'un arrêt de croissance en longueur de l'os par lésion du cartilage de conjugaison et c'est pourquoi Porak donna à cette maladie le nom d'achondroplasie « α privatif, χονδρος, cartilage, πλασσειν, former ». L'examen histologique montre une lésion guérie.

Bien différent est le rachitisme congénital vrai. Il a débuté pendant la vie fœtale et, à la naissance les lésions sont en pleine évolution ; ce ne sont plus seulement les os des membres qui sont malades, mais tout le squelette peut l'être, et les côtes sont presque toujours atteintes. Les diaphyses ne sont pas indemnes mais elle sont déformées ; on constate des lésions sous-périostées. Bien loin d'être dur et compact le tissu osseux est au contraire mou, sans consistance « il est médullisé » (Porak). Le cartilage de conjugaison existe mais il est parfois profondément lésé, les épiphyses sont tuméfiées. On est histologiquement et cliniquement en présence

d'une lésion en activité et on pourra assister à son développement et à l'apparitiou des déformations classiques du squelette rachitique.

(Nous étudierons dans le chapitre suivant le rôle des Vitamines dans l'étiologie de ce rachitisme intra-utérin.)

2° Rachitisme.

Le rachitisme est connu, il a été longuement étudié tant en France qu'à l'étranger; Médecins et Chirurgiens se le sont disputé, aussi trouvons-nous cette maladie étudiée à la fois dans les ouvrages de Médecine et dans ceux de Chirurgie.

Si tous les auteurs sont d'accord sur les symptômes, sur la nature des lésions constatées à l'autopsie et poursuivies dans les laboratoires, ils ne le sont plus sur la pathogénie de cette maladie. Et, malgré tous les travaux qu'elle a suscités, cette notion de la pathogénie du rachitisme est à l'heure actuelle encore bien obscure. Cependant à la lueur de la notion récente de la présence de Vitamines dans l'alimentation il semble que l'on puisse dire que cette substance soit indispensable au métabolisme du calcaire, à sa bonne assimilation et au développement normal non seulement de l'organisme en général, mais du squelette en particulier.

C'est en 1860 que l'on trouve dans un traité du rachitisme de Mayow le premier essai d'explications. Cet auteur a constaté le ramolissement des os, il le fait ressortir à des lésions nerveuses; il y a un « défaut de parallélisme dans l'accroissement de l'os et de celui des

muscles qui s'y rattachent » les muscles se rétractent et les os se courbent.

C'est à l'acidité des aliments que Van Swieten un peu plus tard attribue la fragilité des os et le ramollissement du cartilage. J.-L. Petit, Levret, Benevoli insistent sur l'influence du sevrage prématuré et Duverney incrimine une alimentation défectueuse. En 1761, Zeviani voit dans le rachitisme surtout la décalcification et il pense que c'est l'acide lactique qui attaque les sels calcaires du squelette, Levacher de La Feutrie fait jouer un grand rôle à l'âge des parents lorsqu'ils sont ou trop jeunes ou trop âgés, et aussi à une alimentation défectueuse et à une mauvaise hygiène.

Assada, Comby, Cazin et Iscovesco combattent énergiquement l'opinion de Parrot qui veut faire du rachitisme une manisfestation de la syphilis osseuse, et, si Parrot estime que 90 p. 100 des rachitiques présentent des signes d'herédo-syphilis, Cassowitz trouve que 80 p. 100 des rachitiques sont totalement indemnes de syphilis. Ces chiffres sont confirmés par les statistiques de Demme, Baginski, West, Stephenson, Hutchinson, Jacobi, Robert Lee, Ranke, Bæher, Cazin, Jullien, etc..

Hausalter et Spillmann, sur 100 cas de rachitisme ne trouvent que 2 cas de syphilis avérée. On voit des parents sains avoir des enfants rachitiques tandis que des parents syphilitiques peuvent engendrer des enfants indemnes de toutes déformations osseuses. Gaillard rapporte l'observation d'un enfant présentant des signes indéniables de rachitisme, dont les parents contractèrent la syphilis après sa naissance ; ces parents

devenus syphilitiques ont un second enfant qui ne présente aucune lésion de rachitisme.

D'autre part, il est d'observation courante que des enfants rachitiques, devenus adultes se syphilisent comme les autres. De plus, des statistiques ont montré que dans les pays où la syphilis sévit avec intensité, mais dans lesquels l'enfant est élevé par l'allaitement naturel, le rachitisme est presque inconnu (Inde, Chine, Japon).

Enfin, l'expérience a montré que des animaux réfractaires à la syphilis peuvent présenter des lésions typiques de rachitisme.

Le rachitisme est donc tout différent des manifestations osseuses de la syphilis, « la syphilis peut en favoriser l'apparition, mais ne la crée pas, et son autonomie reste intacte » (Spillmann). La syphilis ne fait que préparer le terrain en créant un état de moindre résistance, « elle peut produire le rachitisme de la même façon qu'elle ouvre la porte, sous l'influence de la cachexie, à diverses maladies. Mais il n'y a pas de rapport plus direct entre les deux maladies », telle est l'opinion de Taylor. C'est également celle de Fournier et de Comby ; et Spillmann conclue : « même chez les enfants syphilitiques le rachitisme reste rachitisme, c'est-à-dire une maladie toujours produite par les mêmes causes, l'apparition de ces causes se trouvant seulement facilitée par l'état de déchéance et de consomption que provoque la syphilis ».

Rachitisme et glandes à sécrétion interne.

Une autre théorie a voulu faire ressortir le rachitisme à des lésions des glandes à sécrétion interne et de nombreux auteurs ont soutenu cette hypothèse. Stoelzner signale le peu de développement des capsules surrénales chez les enfants rachitiques, et leur faible contenance en adrénaline, et il insiste sur l'opportunité du traitement opothérapique surrénal dans le rachitisme. Mais Schmorl et Cattaneo n'ont jamais constaté chez les rachitiques des lésions des capsules surrénales; et Jovane et Pace n'ont pas réussi à déterminer le rachitisme chez des chiens par l'extirpation des surrénales.

Le thymus a été incriminé, et cette hypothèse, exprimée pour la première fois par V. Mettemheimer a été reprise récemment par Mendel. Il s'appuie sur les recherches de Friedleben qui établit un rapport entre le thymus et le développement des os. Mais, en opposition à cette théorie, Du Castel a trouvé, dans certains cas de rachitisme, un thymus hypertrophié. D'autre part les travaux de Basch, de Neumann, de Klose et Vogt détruisent entièrement cette idée d'un rapport entre le thymus et l'apparition du rachitisme.

Pour le corps thyroïde : Heubner, Knopfelmacher, Lanz ont montré que cet organe ne joue aucun rôle dans le rachitisme; cependant que Hönnike est d'un avis contraire. Les cas de Senator, Finkelburg, Pommer, Poppe, Wolf, Braake, Parhon et Minhéa, montrent d'autre part les rapports existant entre le goître exophtalmique et les lésions de décalcification osseuse.

Récemment Bab et Neu ont prétendu qu'une médication hypophysaire améliorait notablement certains cas d'ostéomalacie. A. Clotz, appliquant cette médication au rachitisme aurait obtenu de bons résultats.

Ces théories furent peu suivies et trouvèrent peu de crédit devant la plupart des auteurs. C'est dans l'alimentation du jeune enfant que l'on cherche surtout l'origine du rachitisme, et sa cause initiale.

Théories alimentaires du rachitisme.

Cette hypothèse ressort de l'étude même des conditions dans lesquelles se développe le rachitisme. J.-L. Petit, Levret, Benevoli, Duverney, etc... avaient déjà, il y a deux siècles, signalé l'influence du sevrage prématuré et une alimentation défectueuse sur le développement du rachitisme. Cette théorie alimentaire a été soutenue dans la suite par de nombreux auteurs : J. Guérin, Trousseau, Chossat, Roloff, Gamba, Fonssagrives, Cheadle, etc... A l'heure actuelle elle a été reprise par la plupart des médecins et chirurgiens d'enfants ; et dans les traités classiques, Marfan, Comby, Hausalter et Spillmann, etc... insistent sur les troubles gastro-intestinaux consécutifs à une mauvaise alimentation et sur leurs rapports avec le rachitisme.

Mais les opinions divergent quand il s'agit de pousser plus loin et de préciser davantage. Les termes de « mauvaise alimentation », « sevrage prématuré », « troubles de la nutrition » sont vagues, et sous ces désignations se rangent des théories parfois bien différentes.

Nous étudierons successivement les principales.

Théorie toxique. — Se basant sur l'électivité toute particulière de certaines substances pour le tissu osseux comme la garance (Flourens), le phosphore (Wegner, Kassowitz, Miva et Stoeltzner), Delcour entreprend une série d'expériences; il fait ingérer à des chiens du phosphate de potasse; à l'autopsie il trouve un chapelet costal très marqué, et histologiquement, des lésions des cartilages que l'on trouve dans le rachitisme. Se basant sur ces résultats il admet que les sels de potasse jouent un rôle important, toxique, dans la pathogénie du rachitisme. Artopé, puis Spillmann reprennent ces expériences sans jamais obtenir de résultat.

Mais il est d'autres poisons autrement fréquents dans l'organisme : ce sont tous ceux qui se développent dans l'estomac et l'intestin au cours des gastro-entérites. Normalement ces poisons sont annihilés par la fonction antitoxique du foie; mais vienne le foie être altéré, sa fonction antitoxique sera diminuée ou supprimée et les accidents d'intoxication apparaîtront. C'est en se basant sur ces faits que Spillmann entreprend une série d'expériences. Il injecte à des lapins des extraits de matières fécales provenant d'enfants atteints de gastro-entérite avec ou sans rachitisme : une seule fois, il arrive à trouver à l'autopsie des lésions typiques de rachitisme.

Théorie microbienne. — Chaumier considère le rachitisme comme une maladie contagieuse d'origine microbienne. Mircoli constate à l'autopsie de rachitiques, la présence dans le cerveau, la moelle épinière et le tissu

osseux, du staphylocoque pyogène, associé dans un cas avec le streptocoque.

Smaniotto-Ettore trouve un grand nombre de bactéries (colibacilles, streptocoques, pyocyaniques staphylocoques) dans les épiphyses, chez des enfants morts de gastro-entérite grave.

Spillmann entreprend de vérifier ces résultats. Il cultive du sang de jeunes enfants à la période de début du rachitisme... Les cultures restent stériles. Des cultures de moelle osseuse, prélevée aseptiquement au niveau de la diaphyse et de l'épiphyse du tibia, des cultures de pulpe de rate, furent faites en deux séries. Dans la première la moelle osseuse et la pulpe splénique étaient prélevées sur des sujets manifestement rachitiques ; dans la seconde au contraire, les prélèvements avaient été faits sur des animaux ne présentant aucun signe de rachitisme. Les résultats montrent « qu'on peut trouver dans les os d'enfants ou d'animaux rachitiques, les mêmes microbes que dans les os d'enfants morts d'affections quelconques, sans que leur squelette ait présenté la moindre altération. »

Dans une autre série d'expériences, l'auteur injecte des cultures de colibacilles et de toxine colibacillaire, mais en aucun cas il ne constate de réaction osseuse.

Albarel reprend les mêmes expériences, lui non plus n'obtient aucun résultat positif.

Charrin, puis Charrin et Gley reproduisent expérimentalement le tableau du rachitisme chez des lapins par des inoculations de toxines pyocyaniques aux ascendants.

Spillmann reprend ces expériences mais n'observe jamais la moindre réaction osseuse. « Si, dit-il, nous avons pu reproduire expérimentalement le tableau de la cachexie infantile d'origine gastro-intestinale, nous n'avons jamais pu observer de lésions osseuses consécutives, ce qui prouve une fois de plus, que l'infection ou l'intoxication digestive seules ne suffisent pas à provoquer le rachitisme ».

Théorie de Spillmann. — C'est alors que Spillmann veut essayer de préciser davantage et il se demande si le rachitisme ne serait pas dû à une infection ou à une intoxication *spécifique*.

En 1894, Chaumier avait déjà émis l'opinion de spécificité microbienne du rachitisme. Hagenback-Burkhardt pense aussi à une infection par un microbe spécifique. Pollosson incrimine le microbe de la pomme de terre.

A la suite de ces auteurs Spillmann cultive le sang, la moelle de rachitiques, sans résultat ; il injecte à des animaux de l'extrait de moelle d'os rachitiques ; il fait des injections intra-osseuses, sans arriver à déterminer le rachitisme. *Une seule fois*, il réussit à constater des lésions nettement rachitiques chez un lapin auquel il avait fait, « à partir de l'âge de treize jours, plusieurs injections sous-cutanées d'extrait alcoolique et d'extrait aqueux de matières fécales provenant d'un enfant atteint de rachitisme à la période de début ». Bien que sur toute une série d'expériences ce seul fait ait été positif, l'auteur le considère comme suffisant pour prouver la spécificité de l'agent microbien du rachitisme. Les leucocytes apporteraient dans la moëlle les poisons qui se

développeraient dans l'intestin au cours de troubles gastro-intestinaux. En particulier le « poison rachitisant » y serait amené, et alors il exercerait sur le tissu osseux son action pathogène élective. C'est au niveau de la zone la plus vascularisée, c'est-à-dire au niveau du cartilage de conjugaison des épiphyses, et sous le périoste, qu'il serait le plus abondant, et c'est à ce niveau que se manifesteraient les premières lésions. « De toute façon le poison incriminé provoquera, en raison de son électivité, une lésion inflammatoire spéciale qui sera l'ostéite rachitique. Le rachitisme serait donc une ostéite toxique ». Et Spillmann résume ainsi sa conception du rachitisme : « Le rachitisme est une maladie générale d'origine intestinale probable, au cours de laquelle des poisons partis de l'intestin viennent provoquer au niveau du squelette des lésions d'ostéite ».

Théorie chimique.

Nous avons laissé de côté une des plus anciennes conceptions pathogéniques du rachitisme, à savoir l'influence des sels de chaux, nous l'exposerons maintenant.

Une des manifestations la plus apparente du rachitisme est en effet le défaut de consistance du tissu osseux par manque de calcaire. On trouve une prédominance du tissu cartilagineux sur le tissu osseux. Ainsi Dibbelt trouve dans les os normaux 29,43 p. 100 de cartilage et 71,29 p. 100 dans les os rachitiques. Il donne les chiffres suivants :

	OS NORMAL	OS RACHITIQUE
Cartillage.	29,43	71,29
Graisse.	1,89	7,50
Phosphate de chaux . . .	57,38	15,11
Phosphate de Mg	1,71	0,78
Carbonate de Ca.	8,95	3,15
Sels	0,83	2,20

Gassmann donne des résultats analogues :

	OS NORMAL	OS RACHITIQUE
CaO.	24 p. 100	21 p. 100
P^2O^5.	33 —	30 —
CO^2.	3 —	2,75 —
MgO	0,10 —	0,53-0,74 —

Cette déficience de sels de chaux avait frappé les auteurs et nombreux sont ceux qui ont vu en elle la cause du rachitisme. Chossat, Letellier, Rolóff, Friedleben expérimentent sur des animaux en supprimant de leur alimentation toute trace de chaux et ils constatent du ramollissement de l'os. Lehmann rend rachitique un jeune porc en lui supprimant la chaux tandis que le porc témoin ne présente aucune manifestation osseuse, Forster, Weiske et Wildt, Baginski, Stoeltzner, Keiffer obtiennent des résultats parfois divergents. Ces auteurs constatent du ramollissement des os dû à une diminution de leur teneur en sels calcaires, et des déformations consécutives... mais est-ce du rachitisme? Les résultats n'ont pas été contrôlés par l'examen histologique.

D'ailleurs, si le rachitisme était dû à la déficience de sels calcaires dans l'alimentation, il suffirait d'ajouter de la chaux aux aliments des jeunes animaux ou des jeunes

enfants pour éviter le rachitisme et, si celui-ci existe, pour le guérir ; mais il n'en est rien. Les sels de chaux ingérés peuvent très bien ne pas être retenus. Garnier a montré que les hypophosphites traversaient l'organisme sans être assimilés et Fritsch, étudiant le métabolisme de la molécule calcaire, montre que bien souvent, loin de recalcifier un individu en lui faisant ingérer des sels de chaux, on arrive au résultat tout opposé : à augmenter sa décalcification.

Mais alors, si même en ajoutant des sels calcaires à l'alimentation, on n'évite ni on ne guérit le rachitisme, est-ce que la chaux ne ferait pas que traverser l'organisme sans s'y fixer; c'est l'opinion de Marfan : « Il ne suffit pas que les aliments renferment une proportion normale de sels calcaires, il faut encore que la chaux ingérée soit assimilée et arrive à son adresse ».

Des auteurs ont essayé d'expliquer cette mauvaise assimilation des sels de chaux. Seemann, Zander incriminent un apport exagéré de sels de potasse et une production insuffisante d'acide chlorydrique. Bouchard au contraire attribue à une surproduction d'acide chlorydrique la mauvaise assimilation du calcaire qui, selon lui, devrait être transformé en acide phospho-glycérique.

D'autres auteurs ont pensé que dans le rachitisme il y avait, non pas déficience dans l'apport, ou trouble de l'assimilation du calcaire, mais décalcification secondaire par des acides. Successivement on incrimina : l'acide acétique, l'acide oxalique, l'acide formique et enfin l'acide lactique. Spillmann cite les expériences de Heitzmann, cet auteur « fait ingérer de l'acide

lactique à 15 animaux (5 chiens, 7 chats, 2 lapins, 1 écureuil), et diminue la chaux de leur nourriture. Quelques-uns d'entre eux recevaient des injections sous-cutanées d'acide lactique. Au bout de deux semaines chiens et chats sont rachitiques, et l'auteur observe l'augmentation de volume des épiphyses, des nouures costales, de l'amaigrissement, de la diarrhée; au bout de cinq semaines les diaphyses s'incurvent; au bout de cinq mois l'auteur croit que les lésions aboutissent à l'ostéomalacie » (in thèse de Spillmann).

Par contre Tripier (1875), reprenant les expériences de Heitzmann sur des chiens, des lapins et des chats a des résultats constamment négatifs. Heiss, Baginsky non plus n'obtiennent pas de résultat cependant que Siedamgroski et Hofmeister signalent une dégénérescence graisseuse du tissu osseux en voie de formation. Delcourt puis Albarel notent une augmentation de l'élimination de sels calcaires sans trouver de modification osseuse.

Spillmann reprend ces expériences et note des modifications histologiques de l'os mais non caractéristiques du rachitisme : « On a pu dans certaines conditions d'expérimentation provoquer la friabilité de certains os; la présence d'acide lactique dans l'organisme a pu augmenter l'élimination de la chaux et diminuer la quantité de sels calcaires contenue dans le squelette, mais on n'a jamais observé les lésions si spéciales et si caractéristiques du rachitisme : lésions du cartilage d'accroissement et du périoste, tuméfactions épiphysaires et déformations osseuses consécutives ».

Il est un fait cependant sur lequel insistent tous les auteurs, en dehors de toute expérimentation, un fait d'observation clinique : c'est l'élimination exagérée des sels calcaires par les urines et par les fèces (Radolle, Rabeau, OEschner de Coninck, Baumel et OEschner de Coninck) et la phosphaturie (Ouradour). Il est un autre fait évident c'est le trouble de la calcification des os...

Nous sommes donc, devant la manifestation osseuse du rachitisme, en présence d'un double fait.

1° L'état de l'os pauvre en sel calcaire.

2° Une élimination exagérée de la chaux par les urines et les fèces. Et pour résumer les théories différentes, les uns font ressortir cette mauvaise nutrition osseuse à une déficience de la chaux dans les aliments. D'autres auteurs accusent, les uns une hypoacidité chlorydrique, les autres, une hyperacidité chloydrique ou lactique... Certains incriminent des toxines, des microbes banaux, Spillmann un poison spécifique prenant naissance dans l'intestion au cours des gastro-entérites et provoquant des lésions d'ostéite; pour lui, « le déficit de sels calcaires est l'effet et non la cause, du processus rachitique ».

L'étude de toutes ces théories est extrêmement intéressante, leur diversité prouve que l'on s'est trouvé devant un mécanisme de physiologie générale inconnue... Chaque théorie prise séparement est sans doute trop exclusive. Chemin faisant, nous avons fait la critique des différentes opinions. L'hypothèse la plus récente est celle que Spillmann expose dans sa thèse

après avoir lui-même fait une étude consciencieuse et une critique très minutieuse dss théories précédentes... Pas à pas, et procédant par élimination il a rejeté les pathogénies des auteurs qui l'avaient précédé. *Qu'il nous soit permis, à la lumière des idées récentes sur la nutrition, sur l'assimilation, sur l'étiologie de la maladie de Barlow et que nous avons exposées dans les chapitres précédents, de proposer, en face de la théorie de Spillmann, une théorie basée sur la déficience dans l'alimentation non seulement de l'enfant mais aussi du fœtus d'une substance encore peu connue, de l'espèce des vitamines que nous avons précédemment étudiées .*

Critique de la théorie de Spillmann.

En effet, comment expliquer l'origine toxique, spécifique de ce rachitisme? Le fœtus dans l'utéras maternel n'a pas de gastro entérite. . Le jeune nourrisson de quelques semaines n'a pas encore contracté cette maladie en absorbant un lait étranger... et cependant il y a des cas typiques de rachitisme non seulement fœtal mais encore de rachitisme de l'enfant âgé seulement de quelques semaines. Et s'il s'agissait d'un microbe spécifique prenant naissance dans l'intestin à la faveur de la gastro entérite il devrait suffire d'éviter cette gastro entérite pour empêcher l'apparition du rachitisme ; et par l'emploi des antiseptiques intestinaux on devrait éviter le rachitisme et le guérir ; or, il n'en est rien.

D'autre part, si très souvent des troubles gastro intestinaux précédent ou accompagnent les symptômes osseux,

il existe des cas où la maladie apparaît chez des enfants qui n'ont jamais présenté de troubles gastriques ni intestinaux. Spillmann a observé des gastro entérites dans 19 p. 100 des cas de rachitisme, par contre nombre d'enfants atteints de gastro entérite chronique ou aiguë meurent, et l'autopsie ne montre aucune lésion osseuse macroscopique ni microscopique.

En résumé : 1° On observe des cas de rachitisme évident sans troubles gastro-intestinaux précédents ou concomitants ; 2° On observe des cas de gastro entérites ne s'accompagnant d'aucune manifestation osseuse pathologique.

Il apparaît donc que si les troubles gastro intestinaux coïncident souvent avec le rachitisme, ils doivent être considérés comme un symptôme, au même titre que les troubles de l'ostéogénèse, au même titre que le mauvais fonctionnement des organes hématopoïétiques. Il n'y aurait entre la gastro entérite et les déformations osseuses qu'un rapport d'étiologie commune, mais pas un rapport de cause à effet. Et le symptôme osseux reste le symptôme capital du rachitisme avec l'anémie qui l'accompagne. Dans le syndrôme squelettique, la lésion capitale reste ce qu'avaient signalé les premiers auteurs : la mauvaise calcification, la prépondérance du cartilage sur l'os ; et la définition de Broca est vraie qui dit que : « Le rachitisme n'est au point de vue osseux qu'une déviation, un arrêt, une suspension de l'ostéogénèse normale ».

Evidemment, si on supprime complètement le calcaire de l'alimentation d'un jeune enfant, celui-ci ne peut

en fabriquer avec de l'albumine ou avec des sucres, et ses os ne pourront pas se calcifier, mais là n'est pas tout à fait la question et le fait que les lésions squelettiques résultant de la privation complète de sels de chaux ne sont pas les lésions typiques du rachitisme, n'infirme en rien la théorie de la mauvaise calcification osseuse.

D'autre part, le rachitisme n'est pas seulement une maladie de l'os et A. Poncet, Jules Guérin puis Spillmann ont montré que dans le rachitisme les manifestations osseuses longtemps considérées comme constituant toute la symptomatologie, n'étaient qu'un symptôme; et même un symptôme tardif. « Un enfant n'est pas rachitique parce qu'il a les os déformés; il peut l'être déjà depuis longtemps lorsque la réaction osseuse se manifeste par des signes extérieurs. Le rachitisme n'est donc pas comme on l'a cru longtemps une maladie locale mais bien une maladie générale à manifestations osseuses.

L'enfant aura à sa disposition des sels de chaux mais il ne pourra pas les assimiler. Les sels calcaires traverseront l'organisme sans s'y arrêter, sans avoir rempli le rôle que l'on était en droit d'attendre d'eux. L'os restera extrêmement pauvre en calcaire... Les cellules, cartilagineuses cependant continueront à se reproduire activement mais sans ordre, le cartilage sérié n'existera plus dans l'os rachitique, et les cellules cartilagineuses seront irrégulièrement tassées les unes contre les autres. Mais, vienne l'organisme à trouver une nourriture convenable, soit que plus âgé, il soit capable

d'une assimilation plus étendue, soit que, plus jeune, on remplace un mauvais régime par un autre plus rationnel, alors la fixation du calcaire se fera activement sur les os. Il semble que l'organisme veuille rattraper le temps perdu, la calcification devient intense, envahit le cartilage. Le squelette, déformé quand il était de consistance molle, est fixé dans cette position vicieuse. Mais « les travées directrices d'ossification font totalement défaut et l'on ne retrouve en aucun point la transition entre la subtance fondamentale cartilagineuse calcifiée et les lamelles osseuses, observées dans l'os normal (Spillmann) ». Dans le rachitisme, tout est pêle-mêle ; là, du tissu médullaire ; au dessus, du tissu ostéoïde ou de l'os ; à côté, du tissu calcifié ; au-dessous peut-être du cartilage encore conservé » (Virchow).

Il semble que l'on soit en présence d'une réparation hâtive, et partant mal dirigée. Mais le processus rachitique peut être arrêté avant... si un changement de régime est survenu plus tôt, les lésions vont regresser, le cartilage de conjugaison reprendra peu à peu son épaisseur normale ; la néo-formation vasculaire diminue et s'arrête, et le processus d'ossification reprend son évolution habituelle... Que le changement de régime arrive plus tôt encore, la réparation se fera plus vite et mieux ; on sera en face d'un rachitisme fruste, qui souvent passera inaperçu, et dont les lésions osseuses ne seraient visibles que par un examen histologique.

Rôle des Vitamines dans le rachitisme.

Le rachitisme est une maladie de misère, essentiellement chronique, son début est insidieux, sa marche lente. C'est dans les grandes villes qu'elle est le plus fréquente et dans les quartiers ouvriers. La femme, pendant sa grossesse continue à travailler jusqu'au terme le plus avancé de celle-ci et, souvent, voulant faire les économies pour l'enfant qui va naître, elle restreint sa propre nourriture. Plus tard, elle abandonne l'allaitement au sein, condamnant son enfant à un sevrage prématuré, au biberon, à une alimentation grossière... pour aller chercher un salaire dans une usine ou dans un atelier...

Et, aux deux pôles de la société on trouve cet abandon de l'allaitement au sein, cette mauvaise alimentation du nourrisson et du tout jeune enfant. Dans la classe aisée, on remplace le lait naturel par des laits raffinés, stérilisés, condensés, modifiés profondément par les différentes manipulations physiques et chimiques... Plus tard, on remplace la nourriture naturelle par des farines industriellement préparées. Et les enfants, ainsi alimentés avec trop de raffinement, seront des candidats à la maladie de Barlow.

A l'autre pôle de la Société, c'est la classe ouvrière et pauvre. L'enfant est tôt sevré ou alimenté par une mère mal nourrie, il prend un lait pauvre quand il tête sa mère, un lait qui ne lui convient pas quand il est mis au biberon trop tôt... Une nourriture défectueuse quand on lui donne des potages, de la viande, des sauces... Ces

enfants auront des troubles de la nutrition et deviendront rachitiques.

La mère qui se prive pendant sa grossesse ne se rend pas compte en effet que c'est surtout le petit organisme qui se développe en elle qui est le plus privé, et que c'est à ses dépens qu'elle fait des économies. Quand il naîtra, il sera en état de moindre résistance, chétif et malingre, et bien souvent, un examen histologique montrerait déjà chez lui des lésions de rachitisme. Puis, le fœtus, mal nourri quand il était dans le sein de sa mère, sera mal nourri quand il sera devenu un nourrisson ; les lésions qui commençaient se développeront et deviendront manifestes; elles naîtront sur un terrain prédisposé si elles n'existaient pas encore. « Laissez, dit Comby, à l'enfant sa mère pour l'allaiter et pour lui donner les soins que réclame son âge et sa faiblesse cet enfant ne deviendra pas rachitique. Remplacez celle-ci par une nourrice mercenaire éloignée, non surveillée, ou par l'allaitement artificiel, le rachitisme apparaîtra presque inévitablement ».

Et c'est un fait que chez les sauvages de l'Afrique comme chez les peuples civilisés de l'Extrême-Orient, en Chine, au Japon, dans l'Inde, le rachitisme est presque inconnu. C'est que dans ces pays on ne connaît pas le biberon, et l'allaitement maternel est le seul mode d'allaitement. Les enfants tètent leur mère jusqu'à deux, trois ans et plus, et jamais ils ne deviennent rachitiques.

Chez nous, dans la classe moyenne des villes, dans les campagnes, on rencontre une faible proportion de rachitiques.

Si le grand air des champs, les libres ébats au soleil, dehors, ou dans de vastes pièces largement aérées, jouent un grand rôle, le régime alimentaire en joue un non moins important. Ces deux conditions d'ailleurs sont étroitement unies et, en quelque sorte fonction l'une de l'autre. Pour que l'enfant puisse profiter pleinement du grand air de la campagne, ou de la brise salée qui vient du large, il faut que ses fonctions soient bien normalement équilibrées, et d'autre part, les conditions extérieures d'air, de lumière et d'exercice réagiront sur les fonctions digestives. Une alimentation saine fournira à ce jeune organisme tout ce qu'il réclame pour se développer normalement, pour croître et grandir.

Est-ce à dire que l'appétit ait besoin d'être stimulé? Non, pas toujours, car, même dans un air confiné et vicié, même dans les logements étroits, sombres et humides des faubourgs, le petit rachitique a bon appétit, au contraire, il apparaît comme avide de nourriture, il est vorace... Il mange beaucoup, mais assimile mal. « Les rachitiques, dit Comby, sont polyphagiques, olydipsiques ; on ne peut les rassasier, ils surchargent incessamment leur estomac ». Ne faut-il pas voir dans cette voracité un véritable « appétit physiologique » en tous points semblable à celui que nous avons signalé dans les chapitres précédents, pour les aliments frais que nous avons vu contenir des Vitamines, et cet appétit doit être « électif »; ce n'est pas la quantité que l'instinct fait rechercher à l'enfant mais la « qualité » de l'aliment. Dans la nourriture qui lui est fournie il

semble qu'un élément fasse défaut, et qui serait indispensable à l'enfant pour sa bonne nutrition générale, et osseuse en particulier. Cette substance déficiente, il la cherche, il la réclame à tous les aliments qui lui sont présentés; il cherche à « tromper sa faim » et il est très vraisemblable que si expérimentalement on arrivait à isoler cette substance, et à la donner sous forme de « traces » l'enfant satisfait perdrait vite cet appétit anormal et quasi nocif.

En effet, l'enfant absorbe des aliments pour lesquels son organisme, d'autant plus fragile qu'il est plus jeune, n'est pas adapté; il en résulte des troubles gastro-intestinaux, de la dilatation d'estomac avec toutes ses conséquences : fermentations anormales, formation de toxines et retentissement sur l'état général.

Mais, dira-t-on : cette substance déficiente réclamée par l'enfant, et dont la déficience même serait la cause intime du rachitisme, existe dans le lait de vache, existe dans la viande, dans les soupes que l'on fait manger à l'enfant... oui certes elle existe, mais sous une forme qui n'est pas adéquate à la délicatesse de l'organisme infantile. Plus tard, l'enfant plus âgé puisera dans la viande, dans le lait de vache, dans les œufs, à la fois les matériaux organiques et minéraux qui lui sont nécessaires, et cette substance, cette sorte de catalyseur indispensable à leur métabolisme et qu'avec Funk nous appelons Vitamines.

Mais à tout âge convient une nourriture spéciale. La nature modifie le lait de la mère suivant l'âge de l'enfant; le colostrum des premiers jours n'a pas la même

composition que le lait du quinzième jour, et celui-ci, que celle du dixième mois.

Dans un aliment qui n'est pas rigoureusement préparé pour lui par la nature elle-même, l'enfant trouvera des graisses, de l'albumine, des hydrates de carbone, des sels de chaux, mais il manquera dans ces aliments la substance indispensable qui les rendra assimilables: ou, si elle existe ce sera sous une forme non adéquate à l'organisme de l'enfant.

Quand les chimistes font des analyses de lait de femme, de vache, de chèvre, de jument, d'ânesse, etc... ils dosent les matières protéiques, les graisses, les sels, le sucre... mais cette substance que Funk a mis en évidence dans le lait, échappe à leurs recherches et à leur dosage.

On est frappé de l'analogie existant entre l'histoire de la pathogénie du rachitisme et celle que nous avons étudiée dans les chapitres précédents. Déjà Funk avait émis l'hypothèse que le rachitisme était une maladie de déficience au même titre que le béri-béri et le scorbut. Cette hypothèse nous paraît très plausible.

Pour que la croissance soit normale chez un enfant, nous avons montré la nécessité d'une « Vitamine de croissance » pour que le métabolisme de la molécule protéique soit possible, la présence d'une Vitamine est indispensable... pour que les enfants nourris au lait stérilisé ne soient pas atteints de la maladie de Barlow, il faut leur donner une Vitamine... n'est-on pas en droit de se demander alors si l'os pour sa

CONSTITUTION NORMALE N'A PAS BESOIN LUI AUSSI D'UNE VITAMINE QUI PRÉSIDERAIT A L'ASSIMILATION DU CALCAIRE ?

Les auteurs avaient signalé la possibilité de la maladie de Barlow intra utérine... d'autres, comme nous le verrons dans la suite ont insisté sur la fréquence du béri-béri congénital, d'autres aussi sur des cas de pellagre congénitale. Nous avons vu qu'il existait ici aussi des cas de rachitisme fœtal, et Comby a prétendu que celui-ci s'observe surtout dans les grossesses gemellaires.

IL EXISTERAIT DONC DANS LE SANG DE LA MÈRE TOUT D'ABORD, PUIS DANS SON LAIT, UNE SUBSTANCE DE LA NATURE DES VITAMINES QUE NOUS AVONS DÉJA ÉTUDIÉES ET QUI PRÉSIDERAIT A L'OSTÉOGENÈSE DU SQUELETTE DU JEUNE ENFANT. Vienne cette substance à faire défaut ou à ne pas être suffisante (cas des grossesses gemellaires) il en résultera des troubles profonds dont la manifestation la plus évidente sera ce que nous appelons le rachitisme. Il n'est pas étonnant que ces troubles dépassent le système osseux et retentissent sur l'état général et sur les organes hématopoïétiques.

Comme d'autre part, le manque de Vitamines n'est qu'un des défauts de la mauvaise alimentation offerte au jeune enfant, les autres, (représentés par la différence de composition physique et chimique entre le lait étranger et le lait de femme), produiront des troubles gastro intestinaux qui, à leur tour, agiront sur la mauvaise nutrition de l'enfant. Ajoutons une mauvaise aération, un manque de lumière et d'exercice, et nous aurons des enfants rachitiques.

ICI ENCORE IL NE SUFFIT PAS DE DONNER A L'ENFANT DES MATÉRIAUX EN QUANTITÉ SUFFISANTE ; ICI ENCORE CE QUI PARAIT CHIMIQUEMENT CONVENABLE NE L'EST PAS PHYSIOLOGIQUEMENT.

Nous voyons l'importance de cette notion au double point de vue prophylactique et thérapeutique. Jusqu'à présent, le traitement du rachitisme, basé sur l'étiologie plus que sur la pathogénie, donnait de bons résultats, du moins au tout début de l'affection ; et la prophylaxie par l'allaitement maternel était efficace. Mais il nous semble que l'on puisse, que l'on doive faire davantage. Nous savons que les lésions peuvent débuter chez le fœtus à l'intérieur de l'utérus maternel ; les observations cliniques d'autre part nous ont montré que parfois des enfants, même nourris au sein, étaient rachitiques. Ce n'est donc plus seulement l'enfant qu'il faudra soigner, il faudra agir sur le fœtus et pour cela donner à la femme enceinte une nourriture non seulement riche en chaux, mais aussi riche en cette substance appelée : Vitamine.

En étudiant la croissance et la maladie de Barlow nous avons été amenés à la même conclusion : il faut que l'alimentation de la mère soit riche, d'autant plus riche que la femme travaille davantage..., et plus tard il faut que son lait soit de bonne qualité non seulement au point de vue chimique et physique, mais aussi au point de vue physiologique spécial que nous avons envisagé.

Il ne faut pas cependant être trop exclusif et négliger les autres conditions hygiéniques de la mère et plus

tard du jeune enfant, conditions de bon air, de clarté, d'exercice, de propreté.

Plus que jamais, à la protection du premier âge il faut adjoindre la protection de la femme enceinte.

Quelle alimentation alors conseillera-t-on ? Une alimentation saine, riche en matières protéiques, en hydrates de carbone et en sels calcaires, une alimentation qui sera aussi naturelle que possible, en prenant le mot « naturel » dans son sens le plus large, c'est-à-dire « près de la nature. » On bannira les mets compliqués fortement épicés, les conserves, les salaisons, les mets fermentés... on évitera la trop grande cuisson. Surtout on conseillera le laitage, cru si possible, les œufs crus ou peu cuits, les légumes verts qui contiennent du calcaire sous la meilleure forme qu'on puisse donner, les crudités, les fruits, les viandes saignantes rôties ou grillées. On recommandera comme boisson le lait ou la bière. Une mère, ainsi nourrie, mise dans de bonnes conditions d'aération, aura un sang riche en matières nutritives « assimilables » pour le fœtus qu'elle nourrit... Plus tard elle aura pour son enfant un lait excellent.

Mais si l'allaitement au sein est rendu impossible, le médecin doit surveiller attentivement l'allaitement de l'enfant quand il est confié à une nourrice et surtout, quand on pratique l'allaitement mixte. Au moment du sevrage il faudra donner à l'enfant un lait, le moins « travaillé » possible, le plus près du lait naturel, du lait cru, si la vache est bien saine ; il faudra prendre garde aux farines alimentaires.

Mais comme nous l'avons vu pour la maladie de

Barlow le lait cru peut avoir de très graves inconvénients et l'on sait que c'est lui qui doit être rendu responsable de beaucoup de cas de tuberculose; mais, puisque nous savons ce que la stérilisation détruit dans le lait, il suffira d'ajouter au lait stérilisé des produits qui contiendront des Vitamines pour éviter l'apparition du rachitisme comme de la maladie de Barlow.

Si l'enfant est déjà rachitique... rien ne servira de lui donner des « poudres récalcifiantes » qui souvent ne seront pas assimilées et qui même dans bien des cas pourraient augmenter la décalcification comme l'a montré Fritch. La vie à la campagne réalisera pour l'enfant toutes les conditions non seulement d'air pur, de soleil, mais encore d'alimentation saine. L'air marin s'est montré avoir une action éminemment favorable. L'huile de foie de morue d'autre part (introduite en France par Bretonneau en 1827), est actuellement d'un usage courant. C'est un médicament que tous les auteurs s'accordent à considérer comme étant de premier ordre, surtout l'huile fauve, celle qui n'a pas été épurée, outre des corps gras, des métalloïdes, des alcaloïdes, elle doit contenir des Vitamines. Les femmes enceintes chétives devraient en prendre, elles augmenteraient certainement la qualité nutritive de leur sang puis de leur lait.

Et ainsi, grâce à ces notions nouvelles sur l'étiologie du rachitisme et aussi de la maladie de Barlow on peut espérer diminuer le rachitisme, sinon le faire disparaître. Les enfants naîtront plus robustes et partant plus résistants en face de toutes les maladies de l'enfance ; la mortalité infantile sera diminuée et la race sera plus riche et plus forte.

ROLE DES VITAMINES DANS LE SCORBUT.

De tous temps les grandes agglomérations de troupes, les villes assiégées, les équipages des navires dans les expéditions pôlaires furent dévastés par le scorbut. Quelques « épidémies » sont restées célèbres, celle des Croisades de Louis IX, des expéditions de Charles-Quint, de la guerre de Trente ans, de la guerre de Crimée, du Siège de Paris en 1870, etc... et l'on sait que en 1871 le scorbut a décimé les prisonniers Français en Allemagne surtout à Ingolstadt.

Nous ne ferons pas ici un tableau clinique complet du scorbut (renvoyant pour cela aux traités de Pathologie) mais nous en résumerons simplement les principaux symptômes.

Au début, ce sont des phénomènes généraux d'asthénie, de torpeur, d'apathie physique et morale, puis surviennent des douleurs rapidement excessives dans les membres inférieurs et dans le dos... Peu à peu la peau se dessèche, le teint se plombe, les yeux se cernent ; c'est alors qu'apparaît le symptôme capital du scorbut : les hémorragies.

Les genvices commencent, surtout au niveau des dents cariées, à se gonfler, elles deviennent turgescentes

puis fongeuses, elles saignent au moindre contact et bientôt s'ulcèrent... Les dents se déchaussent et tombent spontanément... L'ulcération gagne en profondeur, elle peut atteindre le maxillaire et en provoquer la nécrose. La mastication devient impossible, et l'état général est rapidement mauvais. C'est alors le tableau d'une intoxication générale. Le pouls devient petit, faible et se ralentit. Au moindre effort apparaît une dyspnée très pénible. Des hémorragies surviennent partout : au niveau de la peau, sous forme de piqueté hémorragique ou sous forme de vastes ecchymoses au niveau des muqueuses ; dans le tissu cellulaire sous-cutané à travers les parenchymes.

Du côté des os, on note de la périostite, de la raréfaction pouvant aboutir parfois à des fractures spontanées.

Et ainsi le malade arrive en deux ou trois mois à une cachexie profonde et meurt si un changement de régime n'est pas institué à temps.

Nombreuses ont été les explications données et les étiologies invoquées. « L'humidité de l'air est la cause la plus prédisposante du scorbut » disait Lind. D'autres auteurs, remarquant que la maladie sévissait sur des agglomérations et les décimait virent en elle une maladie épidémique ou contagieuse.

On a incriminé ensuite les ptomaïnes renfermées dans les viandes de conserve... puis l'abus des viandes salées et de la saumure (scorbut muriatique).

Bachström, le premier en 1734 soutient que la véritable cause du scorbut est l'abstinence de légumes frais et de viande fraîche.

Les observations des navigateurs, des explorateurs des médecins militaires viennent confirmer cette théorie.

Sur mer : Mahé rapporte plus de deux cents observations d'épidémie de scorbut décimant les équipages privés de légumes frais et de fruits, nourris de viandes conservées, salées et fumées. Ces accidents d'ailleurs cessaient brusquement si au cours d'une escale les hommes trouvaient des fruits et des légumes verts.

La marine Anglaise d'autre part réduit dans de très fortes proportions les cas de scorbut en introduisant dans l'alimentation des marins le « lime juice » ou jus de citron conservé... Sur terre, on retrouve la même étiologie à la base de la même maladie et les observations abondent. Buzzard rapporte que pendant la campagne de Crimée en 1854, l'armée Turque fut décimée par le scorbut... Il suffit d'adjoindre à la ration alimentaire des hommes des végétaux frais, et en particulier des melons d'eau pour juguler l'épidémie et guérir les malades. Bachström en Suède, Monro au Canada, Larrey à Alexandrie, citent des observations tout aussi concluantes.

Cette notion étiologique ne devait pas tarder à être vérifiée expérimentalement ; c'est à Axel Holst et à Fröhlich que nous devons cette étude expérimentale. Ces auteurs montrent que des animaux (cobayes, lapins, porcs et chiens) nourris avec des aliments qui seraient scorbutigènes pour l'homme présentent, après un certain temps des manifestations pathologiques semblables, sinon identiques à celles du scorbut

humain. L'autopsie montre des hémorragies sous cutanées, musculaires, séreuses et sous périostées. L'os est particulièrement lésé, extrêmement raréfié ; la fracture spontanée est fréquemment observée. Les symptômes gingivaux ressemblent à ceux de l'homme, les gencives saignent, deviennent fongueuses les dents se déchaussent et tombent. Ces accidents arrivent si l'animal a été nourri avec des aliments conservés, stérilisés par la chaleur; au contraire, ils sont évités et parfois guéris si les animaux d'expériences mangent des choux, des carottes ou tout autre légume frais et cru.

Mais en dehors du scorbut expérimental, point n'est besoin de remonter aux grandes expéditions terrestres ou aux explorations polaires pour observer les relations qui existent entre la nourriture et le scorbut.

Récemment Weill et Mouriquand ont observé des manifestations pré-scorbutiques chez une dizaine de soldats. « En dehors de toute infection appréciable, de tout surmenage excessif, ils présentaient, avec une teinte jaune paille, de l'asthénie, quelques troubles intestinaux légers, une inappétence marquée et du saignement facile des gencives ». Et les auteurs insistent sur la nécessité d'introduire dans la ration alimentaire de nos soldats des légumes frais et des fruits.

Nous-mêmes, nous avons eu l'occasion d'observer dans le même ordre d'idées deux cas intéressants. Il s'agit de deux dames, souffrant de l'estomac depuis très longtemps et que nous avons eu l'occasion de voir au cours d'une saison qu'elles faisaient à Vichy. Le régime alimentaire qu'elles suivaient était très sévère : aucune

crudité, pas de fruits, pas de hors-d'œuvre, leur nourriture était à base de légumes décortiqués en purée, de farines et de pâtes alimentaires, de riz, de lait stérilisé, de viandes très cuites, de biscottes au lieu de pain... Or ces deux malades éprouvaient une lassitude extrême et des douleurs vagues dans les membres et dans le dos, de l'inappétence et se plaignaient de symptômes vagues rappelant ceux de la neurasthénie. Elles sont venues consulter un dentiste car leurs gencives étaient douloureuses, légèrement fongeuses et saignaient facilement ; c'est à ce moment que nous les avons vues. Devant les symptômes qu'elles présentaient et surtout guidés par le régime alimentaire que ces malades suivaient depuis plus de deux ans, nous avons pensé qu'il s'agissait de symptômes scorbutiques dus au manque d'aliments frais. Nous avons conseillé un régime alimentaire moins rigoureux : lait cru, œufs crus, fruits crus, tels que, poires, bananes, oranges. Au bout de quelque temps les forces étaient plus grandes, les douleurs avaient disparues, les gencives avaient repris leur aspect normal et l'état moral de ces deux malades s'étaient fortement amélioré sans que les troubles digestifs aient reparu. Il s'agissait donc sans aucun doute de symptômes préscorbutiques consécutifs à la carence d'aliments frais.

Ces deux observations sont intéressantes à un double point de vue : théorique, parce qu'elles ont la valeur d'une expérience; pratique, parce qu'elles mettent en garde contre certains régimes alimentaires trop sévères et trop prolongés comme l'on a souvent coutume d'en prescrire aux dyspeptiques.

Nous sommes donc en présence ici d'une maladie qui apparaît dans des conditions de nourriture bien déterminées, dans lesquelles l'aliment normal, naturel au sens strict du mot, a été modifié par la conservation, la dessication, la stérélisation. Nous avons vu que cette maladie peut être évitée, ou si elle existe déjà peut être guérie par la consommation de légumes verts, de viandes peu cuites, de lait cru, de fruits crus, etc...

On est donc en droit de ranger le scorbut dans la catégorie des maladies par carence de vitamines : des AVITAMINOSES.

Nous envisagerons dans un chapitre d'ensemble les relations qui existent entre le scorbut infantile ou maladie de Barlow et le scorbut des adultes que nous venons d'étudier.

ROLE DES VITAMINES DANS LA PELLAGRE

Déjà connue en Italie au XVIII[e] siècle, sous le nom de « scorbut italien » la pellagre est répandue actuellement dans le sud de l'Italie, en Roumanie, en Autriche, en Espagne, au Portugal, en Egypte, en Algérie, aux Etats-Unis, au Mexique, etc...

L'étiologie de cette maladie donna lieu à des recherches nombreuses, les auteurs émirent des théories très divergentes, et actuellement l'accord est loin de régner à ce sujet.

Nous passerons rapidement en revue les différentes opinions des auteurs :

Théorie de l'intoxication.

Ceni, puis Otto isolent d'un champignon de maïs, du genre Aspergillus et penicillium, une substance toxique. En l'injectant à des animaux ils reproduisent des symptômes analogues à ceux de la pellagre. Lombroso isole de ces substances un alcaloïde, et avec Gossio et Gavina il pense que la pellagre est une toxémie chronique; elle serait produite par un parasite fongoïde appelé « Verderame » et qui serait pour le maïs l'analogue de l'ergot pour le seigle.

Cette théorie trouve encore actuellement quelques partisans en Italie avec Bertarelli, Antonini et récemment Camurri. Mais malgré les précautions prises en 1911 pour éviter les moisissures du maïs, la pellagre augmente de fréquence.

Théorie de l'auto-intoxication.

Emise par Neusser et par de Giaxa. Dans l'intestin sous l'influence de bactéries il se formerait des produits toxiques dont l'absorption produirait les symptômes de la pellagre.

Théorie de l'infection.

Cette théorie a trouvé de multiples partisans : Di Pietro accuse une variété de penicillium glaucum. Ceni trouva dans les organes de pellagreux de l'aspergillus fluorescens et du fumigatus.

Tizzoni, puis Tizzoni et Panich décrivent un bacille spécial le « streptobacillus pellagra ». Les auteurs signalent sa présence dans le sang, le liquide cérébro-spinal, les fèces pendant la vie, et dans les organes après la mort.

Sambon rejette l'étiologie mycelienne et pense que la pellagre est une maladie parasitaire, l'agent pathogène serait un protozoaire inoculé à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre simulium. Cette opinion est reprise par Roberts et par Chalmers, par contre elle est niée par Hunter et par Weis.

Ravitsh croit qu'il s'agit d'un trypanosome et Babes,

Vasiliu, Gheorghus préconisent l'emploi de l'arsenic sous forme d'atoxyl ou de salvarsan.

Alessandrini incrimine un nématode.

Toutes ces théories infectieuses sont attaquées par Nevius-Hyde, puis par Clarke, Hamill, Pollock, Curtis et Dick.... Tous ces auteurs et avec eux Casa-Bianchi et Vallardi sont d'accord pour rechercher dans le maïs la cause de la maladie, mais sans arriver à des résultats précis et décisifs.

Théorie photodynamique.

Raubitschek entreprend une série de recherches bactériologiques et jamais il ne découvre de protozoaire ni de nématode, ni de trypanosome.

Il prouve que l'extrait de maïs avarié inoculé à des animaux ne provoque aucun symptôme que l'on puisse rapprocher de ceux de la pellagre. Mais il prétend que le fait d'ingérer du maïs avarié produit sur la peau une sensibilité plus grande aux rayons du soleil; il s'appuie sur les travaux d'Aschoff et de Hausmann repris par Hans Fischer et Meyer-Bek et il montre que des souris blanches nourries avec du maïs avarié, et maintenues à la lumière présentaient des symptômes cutanés et nerveux que ne présentaient pas des souris soumises au même régime alimentaire mais gardées à l'obscurité.

Horbaczewski, reprenant les expériences précédentes arrive aux mêmes conclusions.

Récemment P. Suarez isole du maïs, une substance colorante fluorescente exerçant une action photosensibi-

lisante analogue à celle signalée par Haussmann. Il la nomme « zéoquine » et il admet qu'elle joue un certain rôle dans l'étiologie de la pellagre.

Récemment une autre théorie se fait jour. Cencelli puis Alessandrini et Scalla remarquent que la pellagre se rencontre dans des régions spéciales ou l'eau de source provient d'un sol argileux, ou quand les eaux de rivière stagnent dans des régions glaiseuses et ils pensent que la pellagre serait produite par un empoisonnement chronique par la silice en solution colloïdale dans une eau de composition déterminée.

D'autres auteurs pensent que la pellagre est causée par un acide et qu'elle peut être guérie ou grandement améliorée par du citrate de soude neutre.

Ces différentes théories ont été discutées et chaque auteur a battu en brèche les opinions de ses devanciers pour établir la sienne propre. La confusion régne encore à l'heure actuelle. Une ordonnance du conseil de salubrité en date du 29 mai 1915, en Amérique, désigne la pellagre comme une maladie contagieuse, ordonne que les maisons où existe la pellagre soient placardées, que la maladie soit dénoncée au conseil de salubrité, que les enfants soient exclus des écoles, et que les pellagreux soient écartés des marchés et des réunions publiques.

D'autre part J. Jobling, F. Petersen, G. Tucker et C. Costen s'appuyant sur des faits observés dans l'épidémie de pellagre à Nashville font remarquer que des cas de pellagre ont été observés chez des individus parfaitement nourris et que la maladie a revêtu tous les caractères d'épidémie et de contagion.

En opposition très nette à ces faits Goldberger, Waring et Willets concluent d'une étude minutieuse des conditions étiologiques de la pellagre, que cette maladie ne se développe pas chez ceux qui ont une nourriture bien équilibrée. Qu'aucune infirmière, affectée à un hôpital de pellagreux, n'a contracté la maladie. Que la pellagre ressortit indubitablement à une erreur de diététique.

D'un autre côté F. M. Sandwith critique l'opinion de Cincelli sur l'origine silicienne de la pellagre et montre que nombreuses sont les populations buvant une eau libre de silice et qui ont la pellagre.

Le streptobacille de Tizzoni n'a jamais été rencontré par d'autres auteurs.

Il faut noter que la plupart des auteurs sont d'accord pour faire ressortir à une cause d'ordre diététique la pathogénie de la pellagre, et le maïs est généralement incriminé par les auteurs, mais ici encore, c'est à partir de ce point que les opinions divergent, quand il s'agit de pousser plus loin dans la théorie alimentaire. Nous avons signalé ces mêmes faits en ce qui concerne la nutrition, la croissance, la maladie de Barlow, le rachitisme, le scorbut et comme nous le verrons le béri-béri.

L'histoire de l'étiologie de la pellagre semble avoir suivi les mêmes stades que celle de l'étiologie des maladies que nous venons de citer et en particulier que le béri-béri, comme le fait très judicieusement remarquer Sandwith.

1° Le pou de tête et plusieurs autres insectes ont été accusés de transmettre le béri-béri. Le Docteur Sambon

pense que la piqûre du « simulium » ou d'autres insectes est la cause de la pellagre, et un Américain accuse la « stomoxys calcitrans ».

2° Plusieurs poisons ont été incriminés dans les deux maladies, provenant de la nourriture ou de l'habitation.

3° Le Professeur Hewlett prétend que le béri-béri est dû à un protozoaire qui serait retrouvé dans l'urine. Sambon incrimine aussi un protozoaire et il est suivi par Roberts et par Chalmers; et Ravisth accuse un trypanosome.

4° Des cocci, des bacilles, des champignons, ont été incriminés dans les deux maladies.

5° Les deux maladies, dans les régions où elles sont endémiques sévissent sur la classe laborieuse tandis que les autres classes de la société en sont presque exemptes.

6° Le béri-béri comme la pellagre a été jugé comme étant contagieux.

7° Dans le béri-béri comme dans la pellagre les enfants sont indemnes, sauf si leur mère ou leur nourrice sont elles-mêmes victimes de la maladie.

Frappés de tous ces faits, n'est-on pas naturellement amenés à considérer la pellagre comme une maladie par déficience au même titre que le béri-béri et que le scorbut?.. Funk avait déjà envisagé cette possibilité. Sandwith reprend cette idée. Weill et Mouriquand admettent la possibilité d'une telle pathogénie.

Mais, dira-t-on, on a vu apparaître des cas de pellagre dans des régions où le maïs est presque complètement inconnu! Ce n'est pas là un argument important.

En effet, si nous acceptons la théorie qui attribue le béri-béri et la pellagre à une déficience dans l'alimentation par les céréales, nous ne devons pas nécessairement n'incriminer dans un cas que le riz, et dans l'autre que le maïs... Pourquoi s'il s'agit d'une déficience la pellagre serait-elle dépendante exclusivement d'une seule céréale? Ce qui manque dans le maïs peut manquer tout aussi bien dans d'autres graines et la farine d'avoine pourrait être incriminée pour expliquer certains cas de pellagre apparus en Ecosse,où la nourriture par le maïs est complètement inconnue. Et comme le dit en subtance Sandwith : si l'on exclut complètement de la nourriture des marins les légumes frais, les fruits, le lait on verra se développer chez eux des signes de scorbut... mais pour être certains de l'étiologie nous ne sommes pas obligés de prouver que la maladie est due à la déficience causée par l'un des légumes en particulier... et si l'on peut prouver que la pellagre est due au manque dans l'alimentation d'une Vitamine analogue à celle du béri-béri, point n'est besoin que la base du régime soit le riz, le maïs ou toute autre céréale.

Sans discuter cette théorie, il nous semble cependant que l'élément « maïs » doive jouer un certain rôle que des travaux ultérieurs mettront sans doute en évidence. Mais cela n'exclut pas la théorie de l'avitaminose : elle prouverait seulement la spécificité des Vitamines.

Nous avons seulement émis une hypothèse qui d'après les chapitres précédents nous semble être vraisemblable et tout à fait légitime. Il serait intéres-

sant de la confirmer par l'expérimentation non seulement dans les laboratoires mais surtout par une thérapeutique spéciale : soigner les pellagreux comme on soigne les béribériques, les scorbutiques en leur donnant des aliments riches en Vitamines... Cette thérapeutique serait surtout concluante si, sans changer le régime alimentaire des pellagreux, on évitait la maladie... ou si, après son apparition on la guérissait en faisant prendre aux malades, des Vitamines chimiquement isolées.

ROLE DES VITAMINES DANS LE BERI-BERI

Nous avons gardé en dernier lieu l'étude du béri-béri ; c'est elle cependant qui a conduit les auteurs depuis Eykmann et surtout Funk puis Weill et Mouriquand et dernièrement P. Michel à la notion de carence.

Nous ne décrirons pas ici les symptômes cliniques du béri-béri mais nous n'étudierons que ce qui a rapport à son étiologie.

Le béri-béri a été tour à tour considéré comme une affection parasitaire. Le Docteur Noé incrimine l'ankylostome, Kynsey, le trycocéphale... Puis on accuse une bactérie ou un diplocoque (Pekelharing et Winkle, Ogata, Tsuzuki, Chevers, Wright, etc...) Un peu plus tard Wernich, Van Leent et Takaki prouvent la relation qui existe entre le mode d'alimentation et le béri-béri. Takaki réduit dans de grandes proportions le béri-béri qui décimait la marine Japonaise en remplaçant dans la ration alimentaire le riz par de l'orge et en y ajoutant de la viande. Braddon fait déjà la distinction entre le riz complètement poli et celui qui a gardé la couche sous-corticale de son enveloppe. Eykmann montre la similitude qui existe entre la polynévrite des oiseaux et le béri-béri humain, même étiologie :

nourriture au riz poli; même traitement curateur : riz non décortiqué. La cuticule du riz contiendrait donc les Vitamines nécessaires au métabolisme. La décortication du riz prive l'organisme de cet élément indispensable, détermine un état de carence qui se manifeste sous forme de polynévrite (cette même polynévrite est reproduite expérimentalement chez les gallinacés par l'alimentation au riz décortiqué), avec les symptômes du béri-béri humain.

Grigns montre que l'addition du péricarpe et de la couche sous-jacente (enlevée par le polissage) au régime avec le riz décortiqué prévient la polynévrite et la guérit lors de ses premiers symptômes; il en conclut que le béri-béri est causé par le manque, dans le régime alimentaire, d'une substance contenue dans les couches sous-corticales du riz.

Fraser et Stanton essaient d'extraire cette substance.

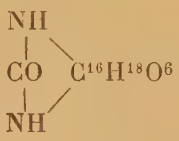
Un peu plus tard Shaumann puis Simpson et Edie incriminent le défaut de phosphore alimentaire comme cause du béri-béri.

Hulshoff-Pol étudiant le cortex du katjand idjoe (haricot) en extrait une substance à réaction acide capable, selon lui, de guérir le béri-béri et de prévenir son apparition : il lui donne le nom de « X acide ».

Eykmann recherche dans la levure de bière la substance active tandis que Terunchi extrait du son de riz un principe actif. Des recherches analogues sont entreprises par Chamberlain et Vedder, par Shiga et Kusama, par Tsuzuki, etc...

Mais il faut arriver à Funk pour avoir une étude com-

plète de la question. Nous ne décrirons pas ses expériences ni la méthode qui lui a permis d'extraire, des enveloppes de riz d'abord, puis de la levure de bière le principe actif dont la déficience provoque l'apparition du béri-béri. Encore une fois nous ne présentons dans ce chapitre qu'un résumé très écourté de la question car elle a été étudiée avec beaucoup de minutie ces temps derniers et nous renvoyons aux publications de Funk, de Weill et Mouriquand et à la thèse récente de P. Michel (Lyon 1916). Disons seulement que Funk est arrivé à isoler des petits cristaux en aiguilles microscopiques, fondant à 233° et brûlant sans laisser de résidu. Il donne à cette substance le nom de Vitamines et propose la formule :



Cette substance serait extrêmement active puisque quelques milligrammes seulement guériraient des cas très avancés de béri-béri chez l'homme et de polynévrite chez les oiseaux.

Ainsi est donc démontrée, non seulement la présence de Vitamines anti-bériques dans le cortex du riz mais aussi la véritable étiologie du béri-béri. Cependant on observe des symptômes semblables à celui du béri-béri typique chez des individus dont l'alimentation n'est pas à base de riz et Sir Mouckton Copeman rapporte qu'en Mésopotamie les officiers de l'Armée expéditionnaire

furent atteints de béri-béri avant les hommes, probablement dit-il, parce que les premiers négligeaient les aliments fournis par l'Armée et consommaient beaucoup de conserves envoyées par leurs familles. D'autre part la levure de bière s'est montrée expérimentalement comme très riche en Vitamines anti-béribériques. C'est avec de la levure que l'on a imaginé de fabriquer des petits gâteaux auxquels on a donné le nom de « tablettes savoureuses » (savoury tablets) et qui ont un pouvoir prophylactique de premier ordre.

Enfin la Maison Ciba fabrique actuellement un produit présenté sous le nom d'*Orypan* extrait des cuticules du riz et qui serait éminemment prophylactique et curatrice du béri-béri.

En résumé les recherches sur le béri-béri sont extrêmement importantes car elles furent le point de départ de la notion de la carence; ce sont elles qui amenèrent la découverte non seulement de la Vitamine anti-béribérique et de la similitude entre le béri-béri humain et la polynévrite des oiseaux, mais encore de celle qui existe entre les différentes maladies que nous avons étudiées, et que nous verrons se réunir dans un même groupe : celui des Avitaminoses.

RELATIONS ENTRE LES DIFFÉRENTES MALADIES QUE NOUS AVONS CONSIDÉRÉES COMME DES « AVITAMINOSES »

Dans toute la première partie de cet ouvrage, nous avons fait une étude en quelque sorte analytique.

Chemin faisant, nous avons examiné pour les différentes affections étudiées, les étiologies successivement proposées, rejetées, discutées; et, à notre tour, pour chacune de ces maladies, nous avons envisagé une étiologie possible, dont la connaissance est assez récente et à vrai dire encore peu étudiée.

Mais on est frappé que des maladies d'apparence si différente, dont la symptomatologie est, au premier abord si dissemblable, aient une étiologie presque commune — puisque la conclusion de tous nos chapitres précédents se ramène en somme à ceci : « IMPORTANCE DANS LE RÉGIME ALIMENTAIRE D'ALIMENTS FRAIS SE RAPPROCHANT LE PLUS POSSIBLE DE L'ÉTAT DE NATURE ET QUE N'EST VENU TRANSFORMER AUCUN PROCÉDÉ INDUSTRIEL DE LONGUE CUISSON, DE STÉRILISATION, DE DÉCORTICATION, ETC... »

Une même étiologie semble donc établir entre ces maladies une sorte de parenté... Cette parenté d'ailleurs

existe bien souvent cliniquement malgré l'apparence première.

Nous étudierons d'abord les relations que les auteurs ont voulu établir entre les maladies différentes, et une conclusion, nous semble-t-il, découlera spontanément de notre travail.

1° Relations qui existent entre la maladie de Barlow, le scorbut et le rachitisme.

Il est, dit Spillmann (Thèse de Nancy 1900), une maladie que nous rangeons parmi les complications du rachitisme, bien que certains auteurs n'aient voulu la considérer que comme la forme infantile du scorbut : c'est la maladie de Barlow ou rachitisme hémorragique.

Ausset, examinant des coupes d'os provenant d'un enfant mort de la maladie de Barlow trouve les lésions osseuses typiques du rachitisme. On est donc en droit de se demander pense Spillmann « si les lésions de la maladie de Barlow ne seraient pas dues uniquement à l'exagération des lésions du rachitisme simple ». Dans ce cas, la maladie de Barlow ne serait qu'une forme du rachitisme et mériterait le nom de « rachitisme hémorragique » qui lui est donné par certains auteurs. Spillmann s'appuie sur l'observation rapportée par Ausset et sur des observations personnelles. Il a constaté en effet au niveau de certains cartilages de conjugaison d'os rachitiques « une vascularisation telle, qu'on pouvait se demander s'il n'existait pas de foyers hémorragiques ». Or la caractéristique de la maladie

de Barlow c'est précisément une dilatation vasculaire considérable qui siège au sein du tissu osseux et qui produirait les hémorragies sous-périostées.

Cette opinion que défend Spillmann n'est pas admise par tous les auteurs et nombreux sont ceux qui ne veulent voir dans la maladie de Barlow aucune relation avec le rachitisme. Nägeli, cité par Netter, rapporte l'observation de l'autopsie d'un enfant mort de maladie de Barlow et dans laquelle « le cartilage ne présentait pas les proliférations irrégulières et l'état spongieux qui caractérisent le rachitisme ».

Et si; bien souvent on trouve des antécédents rachitiques chez les enfants atteints de maladie de Barlow, ce rachitisme préalable n'est pas indispensable. Il manque bien souvent et dans la statistique américaine de 1898 il ferait défaut dans 45 pour 100 des cas. La maladie de Barlow ne ferait que compliquer le rachitisme, elle évoluerait chez de tels sujets, pour son propre compte. Pour Broca, le rachitisme à lui seul est incapable d'aboutir à la maladie de Barlow. Le scorbut infantile est, dit-il, identique à celui de l'adulte. « Chez ce dernier, ne sont pas rares les épanchements sous-périostés; et chez l'adolescent, avant soudure des cartilages conjugaux, on observe les mêmes disjonctions épiphysaires et chondro-costales.

Le fait est mis hors de doute par les si remarquables descriptions données par Poupart, par Ponteau, par Portal, à l'époque déjà lointaine où l'on observait encore de graves épidémies... « En relation avec l'usage des aliments de conserve, le scorbut sévit sur les

nourrissons, dans ces conditions particulières, comme autrefois il sévissait sur les navigateurs au long cours ».

D'autre part, Holst et Frölich expérimentant sur des animaux qu'ils rendent scorbutiques en les nourrissant avec des aliments qui seraient scorbutigènes pour l'adulte, trouvent très souvent au cours des autopsies une nécrose des épiphyses et des os creux, en particulier des tibias... Les observations microscopiques de ces cas seraient pour ces auteurs absolument identiques à celles que l'on observe dans la maladie de Barlow... Il semble donc que l'on soit en droit avec Netter et Broca de rattacher la maladie de Barlow au scorbut de l'adulte.

En réalité, ces deux opinions peuvent être légitimes qui rattachent la maladie de Barlow, l'une au scorbut, l'autre au rachitisme. Il y a des cas où dans la maladie de Barlow on trouve des symptômes du rachitisme, d'autres où les symptômes du scorbut vrai de l'adulte sont frappants. L'altération générale du sang et des tissus, la cachexie, la dépression mentale, les douleurs, la tendance aux hémorragies de la muqueuse buccale, sont des symptômes constants... On rencontre aussi des déformations osseuses et des lésions microscopiques propres au rachitisme. Il n'y a donc pas lieu de rattacher la maladie de Barlow à l'une ou l'autre de ces deux affections, mais il faut plutôt la considérer comme la manifestation pathologique d'une même étiologie : une « avitaminose ».

2° Relations qui existent entre le béri-béri et le scorbut.

Holst et Frölich signalent avoir rencontré au cours de leur expérimentation sur le porc, à côté des lésions scorbutiques, des lésions très nettes de polynévrite et même de paralysie.

Weill et Mouriquand signalent des cas analogues, alors qu'ils trouvent sur leurs pigeons carencés uniquement des symptômes de béri-béri pur, au contraire, sur les mammifères ils ont obtenu : « à côté des manifestations nerveuses du type cerebelleux (rappelant celles des pigeons), des lésions osseuses, identiques ou très voisines de celles décrites dans le scorbut ».

Les faits cliniques viennent appuyer cette théorie. Holst dit avoir observé des cas de scorbut humain qui présentaient de faibles symptômes de béri-béri.

Pendant le siège de Paris, Delpech et Bucquoy ont observé des cas de scorbut chez des individus nourris presqu'exclusivement avec du riz décortiqué. Au cours d'expériences sur des animaux, la nourriture exclusive au riz décortiqué peut provoquer selon Holst et Frölich soit la polynévrite chez les oiseaux, soit le scorbut chez les mammifères (en particulier chez le porc), soit à la fois des symptômes de scorbut et de béri-béri.

Enfin il est une maladie que Nocht a étudiée frappant les marins au cours de longs voyages, survenant quand les équipages manquent d'aliments frais et guérissant rapidement par un changement de régime; c'est le « Schiffbéribéri » ou béri-béri des bateaux. Cette affec-

tion se rapproche à la fois du béri-béri vrai et du scorbut vrai d'autre part... Il y a peut-être lieu de la considérer comme une sorte de trait d'union entre le béri-béri et le scorbut, de même que la maladie de Barlow a été considérée comme se rattachant à la fois au rachitisme et au scorbut.

Nous avons étudié d'autre part les relations qui existaient entre la pellagre et le béri-béri.

En fin de compte, nous voyons donc que scorbut, béri-béri, maladie de Barlow, rachitisme, pellagre, loin d'être des entités morbides nettement séparées ne sont à tout prendre que des mailles d'une même chaîne; qu'entre chacune de ces maladies prise séparément, il existe des intermédiaires, et que, nous sommes en présence d'une catégorie, d'un groupe de maladies que l'on peut ranger, en se basant sur leur étiologie, dans une classe spéciale : les maladies par carence ou : les avitaminoses.

PLURALITÉ DES VITAMINES

Nous sommes arrivés à cette notion qu'un enfant nourri de bon lait frais, sain, non modifié chimiquement ou physiquement ne contractera pas la maladie de Barlow... et s'il en est atteint, l'usage d'un tel lait guérira l'affection commençante. Une mère saine, bien nourrie, ajoutant à son régime alimentaire des légumes frais, des fruits, etc... donnera naissance à des enfants indemnes de rachitisme, indemnes même de prédisposition, et, si les conditions d'hygiène alimentaires sont bonnes, le rachitisme ne se développera pas chez de tels sujets et leur croissance sera normale.

Nous avons vu que le cortex du riz contenait une substance, qui prévenait l'apparition du béri-béri humain comme de la polynévrite des oiseaux, et qui était capable de guérir ces affections, même à un degré avancé de la maladie. Nous avons vu que l'on empêchait l'apparition du scorbut chez les marins en ajoutant à leurs conserves alimentaires des légumes frais ou tout simplement du jus de citron; si la maladie est en activité, un changement de régime la guérit rapidement.

Les mêmes constatations ont été faites pour la pel-

lagre et sans doute pourraient être faites pour d'autres affections générales, ou certaines manifestations locales secondaires, cutanées par exemple. Toutes les maladies dites « de nutrition » seraient à étudier à ce point de vue, et le cadre de notre travail est peut-être bien étroit qui n'envisage que quelques maladies seulement.

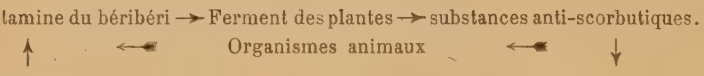
Frappés d'une étiologie sinon commune, du moins très voisine, nous avons étudié les relations que les auteurs avaient voulu établir entre les maladies différentes que nous avions envisagées. Ces affections ont des points de contact, cela est évident, mais cependant elles diffèrent beaucoup l'une de l'autre. Elles diffèrent même dans cette étiologie qui nous a servi à les grouper sous le nom d'avitaminoses. Le jus de citron essentiellement antiscorbutique n'est ni antirachitique ni antibéribérique.

La levure, l'orge, l'avoine qui préservent du béribéri et de la polynévrite sont sans effet sur le scorbut. D'autre part Holst et Frolich, puis Weill et Mouriquand signalent que suivant l'espèce animale, la même alimentation carencée produira des symptômes tantôt scorbutiques, tantôt béribériques, tantôt des manifestations communes aux deux affections.

Nous sommes donc amenés à penser que la diversité des symptômes dus à la carence alimentaire tend à prouver la pluralité des Vitamines; il n'y aurait pas *une* Vitamine, mais *des* Vitamines, sans doute très voisines, mais différentes cependant les unes des autres, et dont chacune jouerait un rôle nettement déterminé et ceci expliquerait ces deux faits d'apparence opposée : la

parenté d'une part, la dissemblance d'autre part des maladies que nous avons étudiées séparément.

Cooper admettait l'existence de deux Vitamines, l'une antibéribérique, l'autre antiscorbutique beaucoup plus altérable et fragile. Funk a montré qu'elles n'avaient pas le même point de fusion. D'autre part Furst a constaté que des graines de céréales comme l'avoine (renfermant la Vitamine du béri-béri) et sans action sur le scorbut à l'état sec, devenaient antiscorbutiques pendant leur germination. On a l'impression dit-il en substance, que dans les graines, la Vitamine du béri-béri, relativement stable existerait à l'état latent et qu'elle se transformerait, par le processus vital de la germination et sous l'influence de ferments, en substance antiscorbutique, et il propose de représenter ce cycle par le schéma suivant :



Weill et Mouriquand ont repris des expériences analogues avec l'orge et arrivent à des conclusions très voisines : « Une même alimentation par l'orge complète, prises à doses égales, a provoqué lorsque cette orge a été consommée à « *l'état sec* » une dénutrition rapide des cobayes avec mort au 29e et 30e jour. Cette même orge, consommée au 3e jour de sa germination, a maintenu la nutrition normale (ou voisine de la normale, avec période de croissance) pendant 106 jours dans un cas (mort au 114e jour) et 69 jours dans l'autre (mort le 74e).

Les premiers cobayes comme les deuxièmes ayant

consommé la même ration, l'inanition simple ne semble pas devoir être incriminée comme facteur primordial dans la déchéance rapide des premiers. Tout s'est passé dans nos cas comme si la graine, à l'état quiescent, ne contenait pas sous une forme convenable les éléments propres à la nutrition des cobayes, et comme si la germination avait développé dans la graine une substance (ou un groupe de substances) propre à maintenir longtemps, à la normale, cette nutrition.

Nos expériences ne nous permettent pas d'admettre que cette substance est de l'ordre des substances antiscorbutiques, puisque des cobayes, à l'orge germée ont présenté (tardivement il est vrai), certains symptômes (soudure du train postérieur....) rappelant ceux du scorbut expérimental, sans que leurs os en aient pourtant présenté des lésions manifestes.

Quelle que soit sa nature, cette substance paraît n'exister qu'à l'état « dissimulée » dans les graines à l'état quiescent et ne trouver son « développement » plus ou moins complet qu'au cours du phénomène vital de la germination ». (Weill et Mouriquand, Comptes rendus des séances de la *Société de Biologie* N° 1 janvier 1917, tome LXXX page 33).

D'autre part nous avons vu en étudiant la croissance que Osborne et Mendel, puis Hopkins, Funk, Cooper avaient admis l'existence d'une Vitamine spéciale que l'on peut appeler « de croissance » et qui serait différente des Vitamines antibéribériques et antiscorbutiques.

Ne pourrait-on pas admettre aussi l'existence d'autres

Vitamines chacune spécifique pour des maladies différentes... l'une présiderait au métabolisme du calcaire : elle serait antirachitique et peut être antiostéomalacique une autre serait antipellagreuse... d'autres encore présideraient peut être à d'autres métabolismes.

Et ces Vitamines elles-mêmes auraient peut être un métabolisme propre, elles se diviseraient, se transformeraient, suivant des circonstances que nous ignorons encore puisque, par un mécanisme que nous ne connaissons pas, la même substance qui produit chez des oiseaux des phénomènes polynévritiques, produit chez des mammifères des phénomènes scorbutiques... puisque l'action vitale de la germination fait apparaître une Vitamine antiscorbutique qui n'existait pas dans la graine non germée et même une autre Vitamine qui présiderait aux échanges normaux assurant le bon état de santé.

Alors peut être serait expliqué le rôle de bactéries signalé tout récemment par MM. Bierry et Paul Portier (*Presse médicale,* juin 1918 N° 33, page 307), existant normalement dans les tissus animaux et auxquels ces auteurs ont donné le nom de « symbiotes ».

IIe PARTIE

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SPÉCIALES SUR LE ROLE DES « VITAMINES » DANS LA CROISSANCE ET LA DIVISION CELLULAIRE.

En tête de ce chapitre, nous placerons le nom de Monsieur de professeur P. Bouin et nous lui exprimerons toute notre affectueuse reconnaissance. Qu'il trouve ici tous nos remerciements pour l'accueil bienveillant qu'il nous a fait, pour les conseils si éclairés qu'il n'a cessé de nous prodiguer et pour les recherches personnelles dont il a bien voulu nous faire part.

Nous avons voulu étudier spécialement le rôle des Vitamines dans la croissance et reprendre, à un point de vue un peu différent les expériences d'Osborne et Mendel, de Hopkins, de Funk, etc... Nous avons décrit ces expériences au chapitre consacré à la croissance dans la première partie de ce travail. Les recherches de nos devanciers n'avaient porté que sur des modifications grossières de la croissance, sur l'aspect extérieur des animaux d'expérience et sur le poids de leur corps.

Nous avons voulu étudier le rôle des *Vitamines* sur

la croissance à l'origine même de celle-ci, dans les divisions et les multiplications des cellules.

Nos recherches ont porté sur des poulets mâles.

De la même couvée nous avons choisi trois poulets au moment où les caractères sexuels secondaires commençaient à apparaître et permettaient de faire la différenciation entre les mâles et les femelles; ces poulets étaient âgés de six semaines environ.

Le poulet témoin (poulet N° 2) reste dans la cour de ferme et s'alimente normalement. Les deux autres poulets (N^{os} 1 et 3) sont nourris de la façon suivante :

Chaque jour, matin et soir on leur donne du riz décortiqué et stérilisé à l'autoclave (120° pendant 1 heure 1/2) on ajoute de temps en temps de l'orge et du pain stérilisés à l'autoclave dans les mêmes conditions que le riz. Deux fois par semaine nous faisons absorber à nos animaux d'expérience une cuillerée à café d'huile de foie de morue, évitant ainsi l'apparition du Béri-béri, comme le conseille Funk (Cf. 1re partie chapitre croissance).

La cage contenant les poulets est vaste, bien aérée, sablée de fin gravier et pourvue de perchoirs.

Pendant les deux premières semaines aucune différence d'aspect extérieur n'est visible entre le poulet témoin et les deux poulets soumis à la nourriture carencée. Ce n'est qu'à partir du quinzième jour environ que le *décallage* se manifeste et devient de plus en plus sensible. Le poulet témoin (N° 2) se développe normalement, il grossit très rapidement ses caractères sexuels secondaires s'affirment de plus en plus; sa

crête est très rouge et très apparente. Ses ergots nettement visibles, les plumes de la queue s'allongent. Rien de semblable chez les deux poulets « carencés » ; ils « se portent bien » en apparence ils mangent avec appétit riz, orge et pain stérilisés; mais ils semblent *fixés* dans leur état actuel et les jours passent sans modifier cet état... Peu à peu, au contraire des signes d'anémie très manifeste apparaissent; la crête restée très petite, pâlit de plus en plus, et le pourtour de l'oreille, normalement très coloré, devient très pâle. Les selles sont légèrement diarrhéiques... cependant l'appétit reste bon pendant encore quelques jours. Les plumes sont lisses et jamais, à aucun moment de l'expérience nos poulets carencés n'ont présenté les symptômes de polynévrite que les auteurs ont signalés chez les oiseaux nourris avec du riz décortiqué (Cf. les expériences de Funk, celles de Weill et Mouriquand) et nos poulets ont toujours été capables de se percher, même sur des barreaux très étroits (1).

En somme ces poulets ne présentent à première vue qu'un arrêt de croissance, un arrêt du développement des caractères sexuels secondaires (ergots, crête, plumes de la queue) et une anémie s'accentuant chaque jour.

Vers le quarantième jour de l'expérience les deux poulets sont tristes, somnolents, ils mangent à peine

(1) Ces accidents furent évités par le seul fait d'avoir donné à nos poulets de l'huile de foie de morue. L'expérience nous montre que l'huile de foie de morue contient des Vitamines antibéribériques. Mais pas de Vitamines de croissance ou du moins pas en quantités suffisantes.

et ils restent immobiles sur leur perchoir. C'est à ce moment, quarante-huit jours après le début de l'expérience que l'on sacrifie un des deux poulets (N° 1) pour en faire l'autopsie. En même temps et pour servir de terme de comparaison on sacrifie le poulet témoin (poulet N° 2).

Quant au deuxième poulet (N° 3) il continue à être nourri absolument de la même façon qu'auparavant, (orge et riz décortiqué stérilisés, et huile de foie de morue deux fois par semaine) mais on ajoute à ce régime quelques gouttes d'une solution de Vitamines que nous avons réussi à extraire.

Dès le deuxième jour nous constatons déjà une reprise de l'appétit. Dans les jours suivants l'animal mange avec une voracité surprenante. Très rapidement l'état de torpeur disparaît, il semble que nous assistions à une transformation véritable, la taille augmente, la crête rougit et s'accroît, les ergots poussent et les plumes de la queue s'allongent; nous sommes alors au trente-deuxième jour de l'alimentation « revitaminée ». On sacrifie le poulet.

Nous allons donner le résultat de l'autopsie de nos poulets d'abord au point de vue macroscopique, puis ensuite au point de vue purement histologique.

Le poulet N° 1 carencé est dans un état de maigreur extrême; la peau est sèche et squameuse; la chair est sans consistance, flasque et surtout très pâle, presque décolorée; tous les organes semblent être normaux sauf les testicules manifestement petits. Nous prélevons les testicules, les glandes surrénales, et un fragment

de rate que nous fixons en vue d'un examen histologique ultérieur.

La chair de poulet témoin est ferme, rosée; les organes sont entourés de graisse. Nous prélevons les mêmes organes que sur le poulet précédent (notons tout de suite que la crête, les ergots, les testicules ont chez ce poulet des dimensions deux fois plus grandes que chez le poulet carencé).

Quant au poulet « revitaminé » (poulet N° 3) il a une taille manifestement supérieure à celle du poulet carencé N° 1, sa chair est ferme et rosée comme celle du poulet témoin et une légère couche de graisse enveloppe ses organes. Chez lui aussi, nous prélevons les mêmes organes que sur les deux poulets précédents.

L'étude histologique des organes prélevés nous donnera des résultats plus précis que les pesées; nous l'exposerons maintenant.

Poulet n° 1 carencé. Cet animal possède des organes mâles très peu développés. Ceux-ci présentent encore la dimension des testicules impubères des poulets jeunes, à l'âge de 1 mois 1/2. Ils mesurent 7 à 8 millimètres de longueur, 2 1/2 à 3 millimètres de diamètre et sont fortement pigmentés dans presque toute leur étendue, surtout dans leur moitié distale. Les canaux excréteurs de la glande génitale ont subi le même arrêt de développement. L'épididyme et le canal déférent sont toujours grêles et ce dernier ne présente pas les flexuosités et le diamètre qu'il devrait posséder dans les conditions normales; il mesure environ 1 mm. 1/2 de diamètre au lieu de 3 millimètres à 3 mm. 1/2. Une

coupe longitudinale de la glande germinative mâle montre les détails suivants : la glande est constituée par des tubes séminifères très serrés les uns contre les autres entre lesquels les espaces interstitiels sont très peu développés. Ces tubes séminifères ont encore leurs caractères jeunes; leur diamètre est restreint et mesure seulement 40 à 45 μ.

Leur paroi est limitée par une propria conjonctive assez développée; des cellules séminales tapissent leur face interne et sont disposées sur une ou deux assises. Ce sont les GRANDES et PETITES CELLULES GERMINATIVES encore appelées les premières GRANDES CELLULES SEXUELLES (Hermann, Mathias-Duval, Bugnion et Popoff) ou OVULES MALES (Prenant) les secondes PETITES CELLULES SEXUELLES, CELLULES ÉPITHÉLIALES, CELLULES FOLLICULEUSES (Hermann Prenant, etc.)

Les petites cellules germinatives sont appliquées directement sur la paroi interne de la propria et les grandes cellules germinatives sont localisées plus au centre du tube séminifère, du côté de la lumière canaliculaire; quelquefois, mais plus rarement, on les rencontre dans une situation plus extérieure, disséminées entre les cellules folliculeuses. Cette structure est CARACTÉRISTIQUE DU TUBE SÉMINIFÈRE EMBRYONNAIRE ET JEUNE. Malgré l'âge relativement avancé de l'animal en expérience, aucune évolution des éléments germinatifs ne s'est amorcée vers les types cellulaires qui caractérisent le tube séminifère adulte : spertagonies, spermatocytes de premier et de deuxième ordre etc. et cellules nourricières ou de Sertoli. On ne constate aucune

tendance à la transformation des cellules embryonnaires en des éléments souches des lignées spermatogénétiques futures, cellules-mères ou spermatogonies. Le testicule est demeuré dans la même structure embryonnaire qu'au moment où l'animal a été mis en expérience LA CARENCE ALIMENTAIRE EN VITAMINES A DONC EXERCÉ SUR L'ORGANE GÉNITAL MALE UNE ACTION IMMÉDIATE QUI S'EST TRADUITE PAR UN ARRÊT DES DIVISIONS ET DES MÉTAMORPHOSES CELLULAIRES QUI SE PRODUISENT NORMALEMENT DANS LES TUBES SÉMINAUX A L'AGE OU L'ANIMAL A ÉTÉ SACRIFIÉ.

Mais l'examen des coupes permet encore une autre observation intéressante. LES CELLULES INTERSTITIELLES DU TESTICULE ONT SUBI DANS LEUR ENSEMBLE UNE INFILTRATION PIGMENTAIRE TRÈS ACCENTUÉE. Elles constituent, à un faible grossissement des traînées noirâtres qui enveloppent les tubes séminaux, les individualisent nettement les uns des autres et se rejoignent en amas volumineux au niveau des carrefours intertubulaires. Ces cellules interstitielles, étudiées à un fort grossissement, montrent un aspect cytologique qui indique qu'elles n'ont subi aucune transformation évolutive. Elles aussi présentent, comme les cellules séminales, les caractères essentiels des éléments embryonnaires. Dans les conditions normales, les cellules interstitielles se différencient aux dépens de cellules conjonctives, qui, peu à peu, au moment où l'animal va commmencer sa transformation pubère, gagnent les caractères de volumineux éléments épithélioides, péri-vasculaires et glandulaires.

Les cellules conjonctives jeunes, mésenchymateuses,

ramifiées, anastomosées par leurs expansions cytoplasmiques, perdent leurs anastomoses, s'arrondissent, s'hypertrophient et présentent dans leur cytoplasme tous les signes d'une grande activité sécrétoire. Les recherches faites à ce sujet par un élève de M. Bouin, M. des Cilleuls, ont montré que, chez le poulet, la transformation des éléments interstitiels embryonnaires en cellules interstitielles adultes, autrement dit la première différenciation de la glande interstitielle testiculaire, précède les transformations intratubulaires des éléments séminaux, autrement dit la spermatogénèse. Elles ont montré en outre que l'apparition des caractères sexuels secondaires chez le poulet mâle (développement de la crête, des ergots, du plumage, premier chant) se trouve en corrélation chronologique avec la différenciation de la glande interstitielle et précède la prespermatogénèse.

Elles ont conduit l'auteur à admettre, pour les oiseaux, l'opinion démontrée exacte chez les mammifères, à savoir que la sécrétion interne des cellules glandulaires interstitielles conditionne la génèse des caractères sexuels secondaires. Chez le poulet carencé que nous étudions rien de semblable ne s'est produit sur les cellules interstitielles. Elles sont demeurées des éléments dont la morphologie rappelle les cellules conjonctives embryonnaires ou mésenchymateuses. Elles représentent toujours des cellules aplaties, ramifiées, anastomosées les unes avec les autres. Mais ces cellules ont de plus subi des transformations anormales. Elles sont farcies de très fines granulations pigmentaires, tellement serrées que ces granulations masquent entièrement le noyau.

Or on sait que la dégénérescence pigmentaire atteint les cellules testiculaires interstitielles quand celles-ci sont sur le déclin de leur activité sécrétoire endocrine. Bouin et Ancel l'ont signalé sur tous les éléments interstitiels qu'ils ont étudiés chez les mammifères très âgés, cheval et homme en particulier. Cette infiltration pigmentaire se produit peu à peu avec l'âge et ne devient totale que chez le vieillard et chez l'animal très âgé. En même temps, l'élément interstitiel diminue de dimensions dans des proportions considérables et ne présente aucun signe d'activité sécrétoire.

Il est vraisemblable que des processus de même nature se produisent dans certaines conditions pathologiques qui ont pour conséquence une perturbation profonde dans les échanges nutritifs, mais aucune recherche n'a été faite à ce sujet. Il est curieux de constater que la carence en Vitamines a déterminé, chez le poulet en expérience, une déviation de l'activité glandulaire de la cellule interstitielle dans le sens de la dégénérescence pigmentaire sénile. Les cellules interstitielles n'ont pas évolué vers le type normal; aucune n'a perdu le caractère mésenchymateux; aucune n'a gagné l'aspect d'une cellule glandulaire riche en protoplasme; aucune n'a ébauché une élaboration de granulations secrétoires. Elles ont toutefois subi une transformation chimique de leur cytoplasme dans le sens glandulaire, puisque la granulation pigmentaire est une secrétion cytoplasmique; elles ont obéi à leur destinée qui est celle d'éléments glandulaires, mais elles ont présenté d'emblée l'élaboration qui caractérise la cellule interstitielle vieillie et

devenue impuissante à remplir sa fonction physiologique. Elles sont devenues semblables à des cellules séniles avant de s'être développées et sans avoir été des éléments glandulaires à fonctionnement normal. Si l'on admet que les choses se passent chez les oiseaux comme elles se passent chez les mammifères, c'est-à-dire que la secrétion endocrine interstitielle conditionne la génèse et assure le maintien des caractères sexuels secondaires, on conçoit que ces caractères sexuels secondaires ne se soient pas manifestés chez le poulet mâle que nous avons mis en expérience, puisque les cellules interstitielles de cet animal, non seulement ne se sont pas différenciées en éléments glandulaires, mais ont présenté tout de suite une dégénérescence pigmentaire complète.

En somme, ARRÊT TOTAL DE L'ÉVOLUTION DE L'ÉPITHÉLIUM DES TUBES SÉMINAUX, ABSENCE D'ÉVOLUTION DE CELLULES INTERSTITIELLES ET DÉGÉNÉRESCENCE PIGMENTAIRE DE CES MÊMES CELLULES INTERSTITIELLES, TELS SONT LES CARACTÈRES HISTOLOGIQUES FONDAMENTAUX QUE PRÉSENTE L'EXAMEN DES TESTICULES D'UN POULET MALE CARENCÉ EN VITAMINES DÈS LE JEUNE AGE.

Le poulet mâle témoin a été sacrifié le même jour que l'animal d'expérience pour servir de terme de comparaison. On remarque tout de suite à l'autopsie que les glandes génitales et leurs conduits excréteurs sont beaucoup plus développés que chez le poulet carencé. Le testicule mesure 14 à 15 mm. de longueur sur 6 à 7 de diamètre; ses conduits excréteurs sont volumineux et flexueux. Une coupe longitudinale de cet organe montre que l'épithélium des tubes séminifères et les cellules

interstitielles ont subi leur évolution caractéristique.

L'épithélium séminal est en pleine prépermatogénèse. On ne trouve plus les grandes et les petites cellules germinatives. Celles-ci se sont transformées depuis longtemps en les premiers éléments constitutifs de la lignée spermatogénétique et en cellules nourricières intratubulaires. Les spermatogonies ou cellules-mères sont très nombreuses et tapissent sur plusieurs couches la face interne de la membrana propria. Ces éléments présentent en grand nombre, dans certains tubes, des signes d'activité mitotique. Des spermatocytes de premier ordre sont situés au-dessus des couches de spermatogonies, du côté de la lumière canaliculaire. Ils sont plus ou moins abondamment représentés suivant les tubes séminifères que l'on examine. Leurs noyaux sont en prophase mitotique et par places on observe la première division de maturation qui va donner naissance aux spermatocytes de second ordre. Ceux-ci ne se rencontrent que rarement dans les coupes. On ne trouve encore ni spermatides, ni spermies. Le testicule de cet animal présente donc tous les signes histologiques de la prespermatogénèse. Les tubes séminifères sont volumineux. Leur diamètre atteint 70 à 80 μ au lieu de 35 à 40 μ comme chez l'animal carencé. Les cellules interstitielles sont normalement développées. Elles représentent des éléments isolés ou disposés en petits amas au niveau des espaces intertubulaires. Elles ont pris en grand nombre leur forme arrondie ou polygonale et leur cytoplasme est rempli de granulations secrétoires. Elles sont disposées dans le voisinage immédiat ou tout

autour des capillaires sanguins et présentent dans leur ensemble, l'architecture générale des grandes endocrines. Elles sont déjà en travail glandulaire.

Il est à remarquer que l'animal non carencé avait commencé à différencier ses caractères sexuels secondaires : la crête était bien développée mais les ergots étaient encore de dimensions restreintes. Les cellules interstitielles ne montrent aucune trace d'infiltration, pigmentaire. Il résulte de cet examen que le poulet normal, arrivé au même âge que le poulet carencé, possède une glande sexuelle en prespermatogénèse, dont les éléments subissent en grand nombre les caryocinèses spermatogénétiques, et une glande interstitielle en activité sécrétoire endocrine.

Le poulet mâle N° 3, carencé en même temps que le poulet N° 1, puis alimenté en Vitamines dans les conditions décrites ci-dessus à partir du moment où le dernier a été sacrifié montre à l'autopsie une différence notable dans le volume de ses glandes germinatives. Celles-ci ont atteint les dimensions de 12 à 13 millimètres de longueur et de 4 à 5 millimètres de diamètre et leurs canaux excréteurs sont assez volumineux. Leur structure histologique est bien différente de celle que possèdent les testicules de l'animal carencé. Les tubes séminaux ont un diamètre plus considérable que ceux du poulet N° 1, mais moindre que ceux du poulet N° 2. Ils mesurent environ 55 à 60 μ et ils sont séparés par de larges traînées de cellules interstitielles. L'épithélium séminal présente les premiers signes de la transformation des cellules sexuelles embryonnaires en

cellules spermatogénétiques. Il se trouve au début de la prespermatogénèse. On observe encore, dans certains tubes, des grandes et petites cellules germinatives, on voit dans la plupart des autres de grandes et petites cellules germinatives et des spermatogonies en grand nombre dont certaines se transforment en spermatocytes du premier ordre; on constate enfin une prespermatogénèse déjà avancée dans les tubes séminaux les plus volumineux. Ceux-ci ne renferment plus de cellules embryonnaires, mais des cellules nourricières, des spermatogonies et des spermatocytes de premier ordre dont le noyau est en prophase. Les spermatogonies se divisent très activement. Elles sont en pleine phase germinative et les figures mitotiques constellent la préparation quand on l'examine à un fort grossissement. L'addition de Vitamines à la nourriture carencée a donc exercé une influence profonde sur l'épithélium séminal. Celui-ci a réagi à l'action de ces substances en transformant les éléments embryonnaires en éléments adultes et en engageant les cellules mères des lignées sexuelles dans la voie des divisions cellulaires et des transformations cytologiques qui caractérisent la spermatogénèse.

Chez le poulet n° 3 la spermatogénèse est encore à un stade moins avancé que chez le poulet mâle n° 2 qui a servi de témoin et qui était moins âgé. Elle commence seulement le début de son premier cycle. Mais elle se produit avec des caractères parfaitement normaux et il est hors de doute qu'elle aurait abouti à compléter son évolution si l'expérience avait été poursuivie pendant un temps plus prolongé.

La glande interstitielle montre des transformations du

plus haut intérêt si on la compare à ce qu'elle est chez l'animal carencé. Elle est constituée par une masse d'éléments qui se sont différenciés d'une façon plus complète que les éléments séminaux. Cette observation rappelle celle que M. des Cilleuls a faite sur les testicules des oiseaux jeunes dans les conditions normales, où il a vu que les cellules interstitielles prennent les caractères d'éléments glandulaires endocrines alors que les cellules séminales demeurent encore à l'état quiescent embryonnaire. Chez le poulet N° 3, les cellules interstitielles sont volumineuses, très nombreuses, polyédriques, disposées en larges traînées entre les tubes séminaux et en amas très volumineux dans les carrefours intertubulaires. Cet amas et ces cordons sont parcourus par de nombreux vaisseaux, surtout capillaires et les cellules qui les constituent se disposent autour d'eux en un véritable périthélium glandulaire. Leur cytoplasme est rempli de granulations secrétoires surtout lipoïdiennes ; il est en plein travail de sécrétion endocrine. Il est remarquable de constater que cet état physiologique est consécutif à la sécrétion de pigment qui a dû les les atteindre au moment de la carence alimentaire. Sous l'influence des Vitamines ajoutées à la ration servie à l'animal, le processus chimique aberrant qui avait abouti à une sécrétion pathologique s'est modifié. Les grains de pigment se sont résorbés ; il n'en reste plus trace dans les cellules interstitielles ; les mutations chimiques se sont redressées, ont repris leurs caractères normaux et la glande interstitielle possède la structure d'une glande normale. Elle est seulement à un stade moins

avancé que celui qu'elle devrait avoir si elle appartenait à un animal de même âge ayant poursuivi un développement physiologique.

L'addition de vitamines a donc exercé sur la glande germinative male du poulet n° 3 une action considérable qui se manifeste par un déclanchement du processus spermatogénétique et par un développement prononcé de la glande interstitielle. Aux dépens des cellules ramifiées et pigmentaires de l'animal carencé se sont constituées des cellules insterstitielles nombreuses, d'aspect et de fonctions physiologiques. La fonction physiologique de ces éléments est rendue évidente par l'apparition des caractères sexuels secondaires chez l'animal « revitaminé ». La crête, le plumage, les ergots sont chez lui en voie de développement caractéristique.

Nous avons voulu nous rendre compte si des processus analogues à ceux que nous venons de signaler dans la glande germinative mâle se produisent dans d'autres organes qui se caractérisent soit par des multiplications de cellules germinatives, soit par la sécrétion d'éléments endocrines. Nous avons examiné à ce sujet les centres germinatifs de la rate et les cellules glandulaires des surrénales. Les résultats fournis par cet examen ont confirmé ceux qui viennent d'être exposés. Les lymphoblastes des centres germinatifs spléniques, chez l'animal « dévitaminé », sont au stade de repos cellulaire. On ne constate pas de mitoses sur ces éléments dont le plus grand nombre se sont transformés en lymphocytes. Le renouvellement des globules blancs

mononucléaires non granuleux ne paraît pas se faire. Il est vraisemblable, bien que nous n'ayons pas fait cet examen dans son ensemble, que le renouvellement des éléments figurés du sang, autrement dit l'érythropoïèse, et la leucopoïèse, n'est plus assuré dans la carence alimentaire en Vitamines. Ce fait expliquerait l'anémie progressive, déjà signalée qui se manifeste dans les avitaminoses accentuées... L'addition de Vitamines à la ration alimentaire suffit pour modifier du tout au tout l'aspect cytologique de l'organe leucopoïétique splénique et la structure du liquide sanguin. Chez le poulet N° 3 revitaminé, les lymphoblastes ont repris leurs dimensions normales et un grand nombre d'entre eux présentent des figures cytodiérétiques. Cette constatation explique la cessation de l'anémie chez l'animal d'expérience, la reprise de la fonction hématopoïétique et la coloration rouge foncé des organes et des muscles parcourus par un liquide sanguin riche en hématies et en hémoglobine.

L'action des Vitamines sur la fonction des glandes à sécrétion interne est tout aussi manifeste. La surrénale du poulet N° 1 montre des modifications cytologiques qui sont caractéristiques d'un ralentissement accentué de la sécrétion endocrine. Ce phénomène est surtout visible sur les éléments médullaires. Ceux-ci, chez le poulet normal, sont polyédriques, mal délimités comme toutes les cellules à activité sécrétoire intense (Sauer), remplis de granulations chromaffines (Cohn), constituées essentiellement d'adrénaline. Chez le poulet dévitaminé, les cellules médullaires ont conservé à peu près leurs

dimensions normales; mais elles sont nettement délimitées par leur membrane d'enveloppe et leur cytoplasme ne renferme des granulations chromaffines qu'en proportion beaucoup plus faible : il est beaucoup plus homogène, plus hyalin, moins granuleux que chez l'animal normal. Cet aspect particulier se modifie sous l'influence de l'adjonction de Vitamines à la ration alimentaire. Les cellules chromaffines se transforment complètement et reprennent leurs caractères d'éléments glandulaires endocrines normaux.

Cet examen histologique fait sur certains organes de poulets normaux, carencés en Vitamines par une alimentation spéciale, « revitaminés » par l'adjonction de Vitamines à la même alimentation spéciale montre donc que cette seule adjonction de Vitamines a produit sur ces organismes une influence profonde.

1° Sur les glandes à sécrétion interne. Les faits signalés sur les éléments interstitiels du testicule et sur les cellules chromaffines surrénales montrent nettement l'arrêt ou le ralentissement fonctionnel de ces éléments quand les animaux sont soumis à un régime carencé en Vitamines. Ils montrent aussi que la fonction endocrine retrouve toute son activité et que les glandes endocrines, arrêtées dans leur développement par l'avitaminose expérimentale, poursuivent leur évolution normale quand on ajoute des Vitamines à la nourriture de l'animal soumis à la diète en Vitamines.

2° Sur les divisions cellulaires. Celles-ci sont totalement arrêtées, certainement pour ce qui concerne les glandes germinatives et les organes hématopoïétiques,

et sans doute aussi pour ce qui concerne tous les autres organes où se produisent de tels processus cytologiques soit chez l'adulte, soit chez l'animal en croissance. Cette constatation explique le mécanisme de l'arrêt de croissance constaté par de nombreux auteurs sur les animaux d'expérience soumis à une alimentation carencée ou sur les enfants alimentés de façon défectueuse.

Le problème toujours si mystérieux des causes déterminantes de la division cellulaire doit donc être repris à la lumière de ces faits nouveaux. Beaucoup d'auteurs ont invoqué la nutrition de la cellule comme le facteur déterminant de sa division. Quand la cellule a « fait son plein » de matériel assimilé, elle se divise pour éviter l'hyperplasie, garder les dimensions fixées par la biogénétique de l'espèce et conserver à sa surface l'étendue requise par son métabolisme. Il apparaît bien que la signification du mot « nutrition » peut être précisée et que les substances nutritives cinétogènes doivent être très spéciales puisque la seule adjonction de Vitamines, à doses extrêmement petites, suffit pour déclancher le stimulus cinétique sur des éléments réceptifs, mais qui demeurent dans l'incapacité de se diviser tant que ces substances font défaut dans le milieu intérieur.

CONCLUSIONS

Nous avons vu qu'il ne suffisait pas de mettre à la disposition de l'organisme vivant les constituants que l'analyse a isolés, des graisses, des albuminoïdes, des hydrates de carbone, de l'eau et des sels pour que la nutrition se fasse normalement. Nous avons montré que le métabolisme des albuminoïdes réclame la présence d'une « substance minimale » sorte de « catalyseur » existant dans les aliments frais et que détruisent la dessication, la conservation, la stérilisation. Funk est parvenu à isoler cette substance et il lui a donné le nom de « Vitamine ».

Nous sommes arrivés à cette notion qu'un enfant nourri de bon lait frais, cru, non modifié chimiquement ou physiquement, ne contractera pas la maladie de Barlow... et s'il en est atteint, l'usage d'un tel lait guérira l'affection commençante : parce que le lait cru contient des Vitamines antiscorbutiques.

Bien plus, les Vitamines de la mère servent au développement du fœtus qu'elle porte, et plus tard de l'enfant qu'elle allaitera.

Une mère saine, bien nourrie, ajoutant à son régime alimentaire des légumes frais, des fruits, de la viande

peu cuite (en un mot des Vitamines) donnera naissance à des enfants indemnes de rachitisme, indemnes même de prédispositions, et, si les conditions d'hygiène alimentaire ultérieure sont bonnes, le rachitisme ne se développera pas chez de tels sujets... (ni plus tard sans doute l'ostéomalacie essentielle).

Mais vienne la mère être privée de Vitamines; non seulement des symptômes de carence se manifesteront sur elle, mais surtout le fœtus souffrira, et ainsi sont expliqués les cas de rachitisme fœtal, de béri-béri, de pellagre congénitaux... et aussi les cas, paraissant contradictoires au premier abord, de maladie de Barlow chez des enfants nourris au sein.

Depuis longtemps les défauts de diététique avaient été rendus responsables du scorbut. On a abandonné maintenant les théories infectieuses et parasitaires de la pellagre et du béri-béri, et ces deux affections sont actuellement rangées dans le groupe des « Avitaminoses ».

Bien d'autres manifestations pathologiques pourraient sans doute être étudiées à ce point de vue : toutes les maladies dites « de nutrition ».

Nous n'avons pas étudié les Vitamines au point de vue de leur composition chimique; mais nous nous sommes surtout attachés à l'étude de leur action sur la croissance, et à celle de leur rôle dans le phénomène de la division cellulaire. De nos expériences il ressort que :

1° Une carence de Vitamines arrête complètement la croissance.

2° Que cette croissance peut être remise en marche par la seule adjonction de quelques milligrammes seulement des Vitamines.

En somme, les divisions cellulaires par lesquelles se produit la croissance, sont sous la dépendance directe des Vitamines ; le stimulus qui préside à ces divisions cellulaires est provoqué par elles, ou plutôt, par « une Vitamine, que l'on peut appeler « Vitamine de croissance », différente des Vitamines anti-scorbutiques, anti-rachitiques, anti-béribériques, etc...

Et l'on voit l'importance physiologique et pathologique de cette notion des Vitamines.

1° Nécessité de donner à la femme enceinte, puis à la mère ou la nourrice qui allaite, des Vitamines.

2° Nécessité de donner des Vitamines à l'enfant qui grandit ; tout en conservant l'usage des laits stérilisés ou modifiés, mieux assimilés que le lait de vache naturel, et donnant plus de sécurité que le lait cru... mais à la condition d'ajouter à ces laits ce que les manipulations physiques ou chimiques ont détruit : c'est à dire des Vitamines.

3° Importance de la notion de « Vitamines » dans la constitution des régimes alimentaires, non seulement pour les marins, pour les troupes en campagne, pour les lycées, les prisons etc... mais aussi pour les hôpitaux, et pour l'établissement des « régimes », parfois trop sévères, que l'on donne aux malades surtout aux dyspeptiques.

4° Enfin le résultat de nos expériences nous montre le rôle des Vitamines non seulement dans les divisions

cellulaires normales, mais aussi, il nous fait prévoir leur action dans la cicatrisation des plaies... et, peut être bien, dans les divisions cellulaires pathologiques, dans le développement des cancers. Et ainsi peut être posé le rôle des Vitamines, non seulement au point de vue spéculatif simple, mais au double point de vue pratique, prophylactique et thérapeutique.

Vu le Président :
VAQUEZ

Vu : le Doyen,
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer,
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
POINCARÉ

APPENDICE

Au moment où nous terminons ce travail nous avons l'occasion de lire dans les *Archives ophtalmologiques* (juillet-août 1918 n° 4) : un article intitulé : l'Hemeralopie, symptômes de surmenage » (par L. Weekers, Médecin de réserve de l'Armée Belge),

Cet auteur rapporte d'abord des cas d'héméralopie dus à la fatigue excessive, au surmenage, aux émotions qui provoqueraient dans l'organisme des modifications profondes, et, peut être par l'intermédiaire des glandes endocrines, des troubles de l'adaptation rétinienne.

D'autre part il écrit : « Quand des cas d'héméralopie en quantité notable surviennent dans une collectivité, la première pensée est d'incriminer un défaut de l'alimentation. Cette forme clinique d'héméralopie est bien connue ; on l'observe à l'état endémique par suite d'une nourriture insuffisante, défectueuse ou peu variée, par exemple dans les pénitenciers, les orphelinats, sur les navires. Et dit-il : on se trouve en présence de deux formes cliniques différentes : d'une part l'héméralopie de surmenage, d'autre part ce que l'on pourrait appeler l'héméralopie de dénutrition.

A ce sujet l'auteur rapporte l'article de Van Reeth sur les Vitamines (*Archives Médicales Belges*, juil-

let 1917). Il rappelle les opinions récentes sur la pathogénie du béri-béri, du scorbut, de la pellagre, etc., et il pense que certains cas d'héméralopie, de dénutrition pourraient être imputables à une carence alimentaire.

Il a observé des cas ou l'héméralopie et le scorbut coexistaient chez le même malade et d'autre part Lavron (1) a signalé des cas nombreux d'héméralopie survenant chez des populations pauvres à la suite des mauvaises récoltes.

« Le pourpre rétinien dit Weekers est une substance hautement différenciée, le moindre trouble du métabolisme peut en altérer la régénération. Un défaut d'alimentation, l'absence ou seulement la rareté de certaines Vitamines nécessaires à la nutrition réagit vraisemblablement sur la sécrétion du pourpre rétinien par les cellules pigmentaires de la rétine... Il conviendrait donc dans le traitement de ces troubles visuels, de ne pas perdre de vue ce facteur étiologique. »

Cette hypothèse, de l'avis même d'ophtalmologistes à qui nous en avons parlé, nous paraît très séduisante. Le rôle des Vitamines s'étend à tout l'organisme et il n'est pas étonnant que les phénomènes de carence intéressent tous les organes... et bien des manifestations physiologiques ou pathologiques dont l'étiologie nous paraît actuellement encore obcure pourraient ressortir à la carence de Vitamines et être rangées dans la classe des symptômes des Avitaminoses.

(1) Cité d'après Magitot, *Progrès médical* mai 1918, p. 369.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Nutrition.

Abderhalden et Funk. — Zur Frage nach der Neubildung von Aminosäuren im tierischen Organismus. *Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. LX, fasc. 6, pp. 418, 425.

Abderhalden. — Beitrag zur Frage nach der Ververtung von tief abgebanten Eiweisz im tierischen Organismus. *Zeit. f. physiol. Chemie*, vol. LXI, fasc. 3, pp. 194, 200.

Abderhaldem et London. — Studien über den Eiweizst Offwechsel. *Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. LXII, fasc. 2, 3, pp. 237-245.

Abderhalden et Eimbeck. — Studien über den Abbau des Ilistidius im Organismus des Hundes. *Zeits. f. physiol. Chemie*, 62, 322, 1909.

Abderhalden-Einbeck et Schmidt. — 2 Mitheil, *Zeitchr. f. physiol. Chemie*, 68, 395, 1910.

Abderhalden Frank et Schittenhelm. — Uber die Verwertung von tief abgebautem Eiweisz im menschlichen Organismus. *Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. LXIII fasc. 2, 3, pp. 214, 221.

Abderhalden et Frank. — Weiterer Beitrag zur Frage nach der Verwertung von tief abgebauten Eiweisz im tierischen Organismus. *Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. LXIV, fasc. 2, pp, 158, 163.

Abderhalden et Terunchi. — Uber den Abbau einiger Aminosauren und Peptide im Organismus des Hundes. *Zeits. physiol. Chemie*, vol. XLVII, fasc. 2, 3, pp. 159, 173.

Abderhalden et Rona. — Weitere Beiträge zur Kenntnis der Eiweissassimilation in tierischen Organismus. *Zeit. f. physiol. Chemie*, vol. XLVII, pp. 397, 403.

Abderhalden. — Synthèse der Zelbansteine in Planze und Tier. Berlin, 1912.

Bunge. — *Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie*, p. 105.

Forster. — Cité par Lamblin, *Précis de Biochimie.*

Henriques. — Lasst sich durch Futterung mit Zein oder Gliadin als einsiger stickstoffhaltiger Substanz das Stickstoffgleichgewicht herstellen? *Zeits. f. physiol. Chemie* vol. LX, fasc. 2, pp. 105, 118.

Lamblin. — *Traité de Biochimie* p. 474, 475.

Lunin. — *Ueber die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Thieres*. Dissertation de Dorpat, 1880.

— *Zeit. für physiologische Chemie*, V, p. 31, 1881.

Socin. — *Zeit. für physiologische Chemie*, 1891 pp, 93, 132.

II. — **Croissance.**

Aldrich. — The feeding of white rats on the pituitary body. *Amer. J. of physiol.*, 31, 94, 1912.

Bottomley. — A bacterial test for plant food accessoires (Auximones). Some effects of organic growth promoting substances (Auximones) on the growth of lemna minor in mineral culture solution. *Proc. Roy. Soc.*, t. LXXXIX, pp. 102, 108, 487, 507.

Carrel. — Technique for cultivating a large quantity of tissue. *Jour. exp. Med.*, 15, 393, 1912.

— On the permanent life of tissues outside of the organism. *Ibid*, 15, 516, 1912.

— *Handb. der biochem. Arbeitsmeth*, 6, 519, 1912.

Carreland. Burrows. — An addition to the technique of the

cultivation of tissues in vitro. *Journ. exp. Med.*, 14, 244, 1911.
— Artificial stimulation and inhibition of the growth of normal and sarcomatous tissues. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 55, 32, 1911.

Collum Mc. et Davis. — The necessity of certain lipins in the diet during growth. (*Journal of biological chemistry*), vol. XV, p. 167, 1913.

Funk Casimir. — *J. of. physiol.*, t. 45, p. 75, 1912.
— *Ergebnisse der Physiologie*, t. 13, 1913.
— *Bioch. J.*, t. 7, p. 211, 1913.
— *Zeitch f. phys. chem.*, t. 88, p. 352, 1913, t. 89, 1914.
— Studies on Growth : the influence of dict ou Growth normal and malignant. *The Lancet*, 1914, 10 janvier, pp. 98-100.

Funk et Arch. Macallum. — Die chemischen determinanten des Wachstums. *Zeit. f. phys. chem.*, t. 91, pp. 13, 20, 1914.

Hart. — Uber die expérimentelle Erzengung der Möller. Barlowschen krankheit und ihre endgültige identifizierung mit den Klass Skorbut. *Virch. Arch.*, 208, 367, 1612.

W. Heubner. — Versuche über den Nahrungsphosphor. *Munch. med. Wochenschr.*, 58, 2543, 1911.

Hopkins. — Feeding expériments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. *J. of physiol.*, 44, 425, 1912.

Macalister. — A new cell proliferant : its clinical application in the treatment of ulcers. *Br. med. j.* 6 th. January 1912;

Mockeridge Florence. — Some effects of organic growth promoting substances (auximones) on the soil organismus concerned in the nitrogen cycle *Proc. Roy. Soc.*, t. LXXXIX, pp. 508-533.

Northrop (J.-H.). — The role yeast in the nutrition of an insect. *Journal of biol. Chem.* t XXX. N° 2 p, 121, juin 1917.

Osbone et Mendel. — *Publication of Carnegie Institut.* N° 156. Vol. I. et II.

— *Journ. of Biol. Chem.*, t. 12, p. 13, 1912.

— *Zeit. f. phys. Chem.*, bd. 80, p. 307, 1912.

— *Journ. of. Biol. Chem.*, t. 13, p. 233, 1912. — T. 16, p. 423, 1913. — T. 17, p. 325, 1914. — T. 17, p. 401, 1914.

Osborne Mendel et Ferry. — Feeding experiments with isolated food-substances. *Public. of the Carnegie Inst.* Washington Nr. 156 t. I and II.

— Feeding experiments with fat-free food mixtures. *J. of. biol. Chem.* 12. 81. 1912.

— Beobachtungen über Wachstum bei Futterungsversuchen mit isolierten Nahrungssubstanzen. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 80. 307. 1912.

— Maintenance experiments with isolated proteins *J. of. biol. Chem.* 13. 233. 1912.

Osbone-Mendel-Ferry et Wakermann. — The relation of growth to the chemical constituents of the diet. *Journ. of. biol. Chem.* Vol XV, p. 311, 1913.

Schafer. — The effects upon growth and metabolism of the addition of small amounts of ovarian tissue, pituitary, and thyroid to the normal dietary of white rats. quart. *Journ. of. exp. physiol.* 5.203. 1912.

Stepp. — Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide fur die Ernährung. *Bioch. Zeitschr.* 22. 452. 1909.

— *Zeitschr. f. Biol.* 57. 137. 1911.

Zuzuki-Shimamura et Odaké. — Uber orizanin, ein Bestandteil des Reiskleie und seine physiologische Bedentung. *Bioch. Zeitsch* XLIII 1912, pp. 89-153.

III. — Scorbut et Maladie de Barlow.

Axel Holst. — *Trans. of the Soc. of Trop. Med.* 5. 1911.

Bamqerg. -- Zur Frage der Rhomilchernährung. *Jahrb. f. Kinderh.*, 71. 670. 1910.

Barlow-Thomas. — Traité des maladies de l'enfance (Grancher-Comby).

— *Méd. Chir. Trans.*, 46, 187, 1883.

Bartenstein. — Beitrage zur Frage des künstlichen Morbus Barlow bei Tieren. *Jahrb. f. Kinderh.*, 61, 22, 1905.

Banzat (Julio A.). — Enfermedad de Barlow en una mina alimentada con sopa Terrien. *Arch. Lat. Amer. de pédriatria*, septembre-octobre 1916.

Bendix. — Uber die Verdaulichkeit der sterilisierten und der nichtsterilisierten. *Milch. jahrb. f. Kinderh.*, 38, 393, 1894.

Bendix-Barlowsche Krankheit. — *Deutch med. Wochenschr.*, 38, 241, 1912.

Brachi et Carr. — Infantile scurvy on a child fed on sterilised milk. *Lancet*, p. 662, 1911.

Brüning. — Beitrage zur Lehre der natürlichen und künstlichen Sauglingsernährung. *Münch. med. Woschenchr.*, 52, 369, 1903.

— Vergleichende Studien über den Wert der natürlichen und künstlichen Sauglingsernährung bei Tieren. *Wien. Klin. Rundschau*, 27, 481, 503, 521, 539, 556, 1904.

Broca (A.). — Le scorbut des nourrissons. *Paris Médical*, 1912, n° 1.

Carel. — Un cas de scorbut imputable au lait stérilisé consommé longtemps après la stérilisation. *Bull. de la soc. de Pediatr.*, janvier 1910.

Comby. — *Traité des maladies de l'enfance*, t. I.

— Scorbut infantile dû au fait stérilisé. *Soc. méd. des Hop.*, 26 octobre 1906; *Gaz. des hop.* 1906, p. 1483.

— *Archives de Médecine des enfants*, avril 1915.

Courtade. — *Revue de Chimiothérapie*, n° 5 sept.-oct. 1917.

H. H. Dean. — Pasteurised a raw skim milk for calves. *Rep. of the Ontario Rep. of Agric.*, 1, 66, 1898.

Doane and Price. — Maryland Agric. St. Bull. 77, 1901; *Zeitschr. f. Nahrungz und Genussm.*, 1903.

Esser. — 80 *Versammlung deutscher Naturforscher und Artze.* Koln, 1908.

Freta (La). — Infantile scurvy. *Amer. J. of med. Sc.*, June 1907.

Frohlich. — Experimentelle Untersuchengen über den infantilen Skorbut. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.* 72, 155, 1912.

Funk Casimir. — The nitrogenious constituents of limejuice *Bioch. Jour.* 7, 81, 1913.

— Uber die physiologische bedeutung gewisser bisher unbekannter Nährung bestandteile, der Vitamine. *Ergebnisse der physiologie.* Bd. XVIII, 1913.

— *Les Vitamines.* Bergmann, Wiesbaden, 1914.

Gerlach. — Verfütterung von gekochter Milch an Kälber *Landwirtschaftl Presse*, 28, 160, 1901.

Halipré. — Le lait cru dans l'allaitement des nourrissons. *Rev. mens. des mal. de l'enfance*, 22, 405, 1904.

Heubner. — *Deutsch. Med. Wochenschr.* 29 Vereinsbeil 109, 110, 117, 1903.

Hohlfield. — Uber rohe Milch als Sauglingsernahrung. *Jarb. f. kinderh.*, 62, 22, 1905.

Holst et Frolich. — Experimentelle Untersuchungen über die Ursachen des Skorbuts. *Verh d. 6. Nordd. Kongr. f. inner. Med.*, S. 328, 1909.

Janet-Lane-Claypon. — Observations on the influence of eating upon the nutritive value of milk etc. *J. of Hyg.* 9, 233, 1909.

— Value of boiled milk as a food for infants and young animals. *Report to the local Govern. Board.* New séries, Nr. 63, 1912.

Keller. — Fütterungsversuche an Mäusen mit hochsterilisierter, *Milch. Zeitschr. f. diat. Ther.*, 7, 90, 1904.

Koplik. — The nutrition of infants fed upon raw, boiled pasteurised and sterilised milk, *New-York med.* j. 61, 455, 1895.

Kuhn. — *Arch. fur klin Medicine* 1880.

Leeds and Davis. — On the clinical value of sterilised milk. *Amer J. of med. Sc.* S. 560, 1891.

Looser. - *Jahrb. f. Kinderh.* dez. 1905.

Lust. — Six cas de scorbut infantile en 3 mois, *Arch. de méd. des enfants* 14, 119, 1911.

Mahé. — Le scorbut, *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.*

Marfan. — *Traité des maladies de l'enfance.*

— Considération sur les anémies des nourrissons (*Archives de médecine des enfants* 1898).

A. Meyer. — *Barlows sygdom.* Kjőbenhavn 1901.

Michel P. — Thèse de Lyon 1916. — La carence alimentaire chez l'enfant. *Lyon médical*, mai 1916.

Moro. — Die Fermente der Milch. *Jahrb. f. Kindern*, 56, 391, 1902.

— Experimentelle Beitrage zur Frage der künstlichen Sauglingsernahrung. *Münch. Med. Wochenschr.* 45, 1907.

Mouriquand. — La diététique sur le front (*Arch. de méd. et de pharm. milit.*, sept. 1915.

— L'alimentation aux armées. *Lyon médical*, octobre 1915.

Netter. — Un cas de scorbut infantile après usage de lait de vache stérilisé à domicile par l'appareil Soxhlet (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 nov. 1918).

Scorbut infantile. *S. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 et 9 décembre 1898. Le scorbut infantile. *Semaine médicale*, 22 février 1899. Scorbut infantile et lait stérilisé. Influence de la stérilisation sur la disparition du germe antiscorbutique du lait. *Soc. de pédiatrie de Paris*, octobre 1902.

Scorbut infantile et stérilisation du lait. *Soc. de pédiatrie de Paris*, décembre 1902.

A propos d'une communication de Weill et Mouriquand. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 4 mars 1916, p. 649.

Neumann. — Bemerkungen zur Barlowschen Krankheit.

Deutsch. méd. Wochenschr, 28, 628, 1912; Sauglingsskorbut. *Deutsch. Klinik*, 7, 341, 1904.

Plantenga. — Uber rohe Milch. *Gesellsch. f. Kinderh.* Februar 1910.

Price. — The comparative digestibility of raw pasteurised and sterilised milk. *New York Med. J.* 79, 405, 1904.

Ribemont Dessaignes et Lepage. - *Précis d'obstétrique*, page 692.

Rodet. — Sur la valeur nutritive du lait stérilisé. *C. r. de la soc. de biol.*, 48, 555, 1896.

Spillman. — Thèse de Nancy, 1900.

Uhlig. — Uber Versuche einer Ernährung kranker Säuglinge mit sterilisierter Milch. *Jahrb f. Kinderh*, 30, 81 u. 105, 1891.

Variot. — Sur le traitement de l'atrophie infantile par l'emploi du lait stérilisé. *Bull. de la S. med. des Hôp. de Paris*, 15, 757, 1898.

— *Rapport sur la consultation à Belleville*, C. r. 139, 1002, 1904.

Weill, Mouriquand et P. Michel. — Recherche sur la carence alimentaire. Effets comparés de la nourriture exclusive des chats, par de la viande crue, congelée, salée, cuite et stérilisée, *Comptes rendus des séances de la Soc. de Biol.*, 4 mars 1916.

Rachitisme.

Artopé. — *Beitrag zur Lehre von des Rachitis*. Gottingen, 1885 (Inaug. dissert).

Anada. — *Rachitisme et syphilis osseuse*. Thèse de Lyon, 1886.

Bab. — Die Behaudlung der osteomalazie mit Hypophysenestkt. *Munich med Wochensch*. Th. 34, 14.

Babeau. — *Pathogénie du rachitisme*. Thèse de Montpellier. Juillet 1898.

Basch. — Cité par Zybell, p. 343.

Baumel et Ashuer du Coninck. — *Revue de médecine*, 10 juillet 1898.

Benevoti. — *Osserv. et dissert.* Florence, 1747.

Casta (du). — Le thymus rachitique. *C. R. de la Soc. de Biol.* 65, 725, 1908.

Cattaneo. — Die Nebenniere bei Rachitis. V. *Kongr. d. ital. Gessellsch. f. Kinderh*, Rom., 1905.

Cazin et Iscovesco. — Des rapports du rachitisme avec la syphilis. *Arch. de médecine*, 1887.

Charrin et Gley. — Rachitisme expérimental. *Soc. de biol.* 22 février 1896.

Charrin. — Rachitisme expérimental. *Soc. de biologie*, 18 avril 1896.

Chaumier. — Le rachitisme. *Congrès international de médecine de Rome*, 1894.

— *Médecine infantile*, 15 mai 1894.

— La nature du rachitisme. *Journ. de clin. et de thér. inf.* 1894.

Clotz. — Die Œtiologie der Rachitis auf Grund ihrer therapeuthischen Beeinflussung duch hypophysen Medikations. *Munch. med. Wochensch.* 59, 1145-1912.

Comby. — *Le Rachitisme* (Collection Charcot-Debove), 1892.

— Le Rachitisme. *Traité des maladies de l'enfance*, t. II, 1897.

— Etiologie et prophylaxie du rachitisme. *Arch. gén. de med.*, 1885.

— Rachitisme et syphilis. *Revue des maladies de l'enfance*, 1887.

Delcourt. — *Le rachitisme.* Thèse de Bruxelles, 1899.

Dibbelt. — Die Bedeutung der Kalkstoffwechselstorungen fur die Entstehung der Rachitis. *Munch. med. Wochenschr.*, 37, 2121-2186, 1910.

Duverner. — *Traité des maladies des os.* Paris, 1751.

Erdheim. — Mitteil. aus der Greuzg. *der Medizin und chirurgie. Bd. 16.*

P. Flourens. — *Théorie expérimentale de la formation des os.* Paris, 1847.

Friedleben. — 1861 (*cité par Ritter von Rittershain*, Berlin 1863.

Galliard. — *Assoc. fr. pour l'avanc. des Sciences*, t. I, Paris, 1889, p. 757.

Garnier. — Non assimilation des hypophosphites, même à dose médicamenteuse (*Rev. méd. de l'Est*, 1er mai 1876).

Gassmann. — Mitersuchengen von gesunden und rachitischen Knochen. *Zeitschr f. physiol. Chem.*, 70, 161, 1910, 1911.

Guérin J. — Mémoire sur les caractères généraux du rachitisme. *Gazette médicale de Paris*, 13 juillet 1839.

Hagenbach. — Burckhardt. *Zur Etiologie des Rachitis.* Berlin Klin. Woch. 1895, n° 21, *Arch. f. Kinderheild* 1896 XX p. 433.

Heiss. — *Zeitschrift f. Biologie*, t. XII p. 151, 1875.

Heitzmann. — Uber Künstliche Hervorrufung von Ruchitis und ostéomalacie. *Allgemeine Wiener medicinische Zeitung*, 1873.

Hergott. — *Communication à la Société de Médecine de Nancy* (novembre 1899).

Heubner. — Badekuren im Kindesalter. *Berl. Klin. Wochenschr*, 1905.

Honnikc. — Cité par Zybell.

Jovane et Pace. — Nebeunierensubstanz und Rachitis ; *expérimentell. Klinische Untersuchung Arch. f. Kinderh.* 49, 251, 1908-09.

Kassowitz. — *Wiener. Méd. Blässer*, 1881. p. 40-42.

— Die phosphorbetrandlung der Rachitis. *Berlin Klin. Woch.*, n° 7. p. 31, 14 janvier 1884.

Klose et Vogt. — Klinik und Biologie der Thymusdrüse. *V. Brunsche Beitr. Klin. Chir.* 69-1.

Knöpfelmacher. — Cité par Zybell, p. 343.

Lanz. — Cité par Zybell.

Levacher de la Feutrie. — *Traité du rachitisme*. Paris 1772.

Levret. — 1746.

Levy (A). — *Etude du projet de Loi Durand sur l'allaitement maternel pendant le travail*, Nancy, 1912.

Marfan. — Rachitisme. *Traité de médec. et de thérap.*, t. III, 1905.

— Le rachistisme. *Traité de médecine de Brouardel*, t. III, 1897.

— Etiologie et pathogénie du Rachitisme. *Rev. mal. enfance*, 1895-96.

Mauriac. — *Syphilis héréditaire et syphilis tersiaire*. Paris, 1893.

Mayow. — *Tractatus de rachitide*. Oxford, 1660.

Mendel. — Thymusdrüse und rachitis *Munch. med. wos-chenschr*, 1902.

Mettenheimer. — Cité par Zybell I. c., p. 342.

Mircoli. — *Gazette des Hôpitaux*, 16 avril 1891. *Presse médicale*, 8 janvier 1899.

Miva (Tokio) et W. Stœltzner. — *Jahrb. f. Kindenhuellz*, 1898.

Muller. — Uber fœtale Rachitis. *Wurzburger méd. Zeit*, B. I. 1860.

Neu. — Uber eincu durch Pituitrin günshg buinflussten. Fall von Ostéomalagie *Zeutralbl zur Gyn.* S., 1233, 1911.

Neumann. — *Uber Behandlung des kinderkrankheiten*. Berlin 1905.

Œschner de Coninck. — Elimination de la chaux chez les rachitiques. *Soc. de biol.*, 1897.

Ourradour. — *Coutrib. à l'étude de la phosphaturie chez le rachitique*. Thèse Toulouse, 1898.

Parrot. — *Progrès médical* Parrot *Congrès international* de Londres, 1881. *Bul. soc. de chirurgie*, 21 février, 1883. *Gazette médicale*, 1874 n° 14. La *syphilis héréditaire et le rachitisme*. Paris 1886.

Petit (J. L). — *Traité des maladies des os*. Paris 1741.

Pollosson. — *Lyon médical*, 20 nov. 1878. *Soc. des sc. méd. de Lyon*, 16 novembre 1878.

Poncet (A). — Le rachitisme. *Traité de chirurgie de Duplay et Reclus*, tome II.

Porak. — De l'achondroplasie. *Archives d'obstétrique et de gynécologie*, 1889.

Seeman. — Zur pathogénèse und œtiologie des Rachitis. *Wirchow. Arch.*, 1879.

Siedamgrosky et **Hofmeister**. — Die Einwirkung andauernder Milch. Saüreverabreichung auf die Knochen des Pflanzenfresser. Berlin. *Arch. J. Thiceh*, 1879.

Spillman. — *Thèse de Nancy*, 1900.

Stoelzner. — Uber Behandlung der Rachitis mit Nebenierrensubstanz, *Jahrb. f. Kinderh.* 51 p. 73 n° 199. Histologische Untersuchung der Knochen von neun mit Nebennierensubstanz bchandelten rachitischen Kindern. *Ibid* 53 515 et 672.

Smaniotto-Ettore. — *Rev. mens. mal. enf.*, mars, avril, 1897.

Taylor. — *Syphilitic lesions of the osseous system*. New-York, 1875.

Van Swieten. — *Commentaires des aphorismes de Medecine d'Hermann Bœrhawe*, 1700.

Wegner. — Der Einfluss des Phosphors auf des organismus *Wirchov's Archiv*, Bd 55, 1872.

Zander. — Zur Lehre von der Œtiologie, Pathol und Thérapie des Rachitis *Wirchows Arch*, 1881.

Zeviani. — *Della cura de bambini attacati della rachitide*, 1761.

V. — Pellagre.

Alessandrini et **Scala**. — Contribuito nuovo alla etiologia pathogenesi della pellagra, *Tip. naz bertero*. Rome 1914.

American Journal. — *J. tropical disease and preventive medicine*, June 1915, p. 771.

Antonini. — *La pellagra*, Milano 1902.

Aschoff. — *Handl der allg. Path*, von Krehl und Marchand, Bd. I S. 159.

Bertarelli. — Der gegenwartige Stand der Pellagrafrage in Italien. *Zentralbl. f. Backt. I. Apt.* 34. 104. 1904.

Camurri. — Einige Betrachtungen über die Pathogenese und die Bekämpfung der Pellagra. *Zentralbl. f. Backt. I. Apt. Orig.* 53. 438. 1910.

Casa-Bianchi et Vallardi. — Maisernährung und Uberempfindlichkeit gegen Maisextrakte, *Zeitschr. f. immunitatsf.* 15. 770. 1912.

Cencelli A. — New théories and investigations concerning pellagra. *The Lancet*, 1915. Vol I, page 794.

Ceni. — *Riv. sperim. di freniatria.* Bd. 28 et 29. *Zieglers. Beitr*, 39.

Clarke, Hamill, Pollock, Curtis and Dick, *Journ. of infect diseas*, 10. 186. 1912.

Gavina. — *Riv. Pellagr. ital.* T. 6 et 8.

de Giaxa. — *Ann. d'Ig. sperim*, 2 Nr 8. 1892.

Goldberger. — The etiology of pellagra, *V. S. public Health reports Washington*, vol 29. June 26 th, 1914.

Gosio. — *Riv med.* 1893; *Riv. Pellagr. ital.* Nr. 3 1903.

Hans Fischer et Meyer-Betz. — Zur Kenntnis der Prophyrinbildung, I. Mitteil. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 82. 96. 1912.

Hausmann. — *Wien, klin Wochenschr* 23. 1287. 1912. 1910; Uber die sensibilisierende Wirkung tierischer Fardstoffe und ihre physiologische Bedeutung. *Bioch. Zeistchr.* 2. I. Mitteil, 14. 275. 1908.

Hausmann et Kolmer. — Uber die sensibilisierende Wirkung pfanzlicher und tierischer Farbstoffe auf Paramazien *Ibid*, 15. 12. 1209.

Horbaczewski. — Expérimentelle Beitrage sur Kenntnis der Œtiologie der Pellagra. *Osterr. Sanitätswes. Beil.* z. Nr. 31 Aug. 1910.

Hunter. — The sand-fly and pellagra. *Journ. Amer. Med. Ass*, 58. 547. 1912.

J. Joblin. E. Petersen. G. Tucker et C. Costen. — The epidemiology of pellagra in Nashville, Tennesse 11, *Journal of inf dis*, t XXI, août 1917 P. 109.

Lombroso. — *La pellagra*, Torino 1892.

V. Neusser. — *Munch. med. Wochenschr*, 1887.

Nevius-Hyde. — *Amer. journ. of med. Sc.* Jan. 1910.

Otto. — *Zeitschr. f. klin Med.* 59. H-2-4.

Di Pietro. — *Ann. d'Ig. sperim.*, N. 2. 1902.

Funck Casimir. — The influence of the milling of Maize, on the chemical composition and the nutritive value of maizemeal (*Journal of Physiology*, XLVIII, p. 389).

— Prophylaxie und therapie der Pellagra im Lichte der Vitamin Lehre (*Munch. med. Woch.*, 31 mars 1914, n° 13, p. 698).

— *Journal of State Medicine*, juin 1912, XX, p. 341.

— *Biochemic journal*, VII, p. 81, 1913.

— *Procedings of the physiological Society* (13 décembre 1913.

— *Procedings of the royal society of Medicine*, VII et IX, 1913.

— *Transaction of the Society tropical Medicine*, V, p. 86.

— *Ergebnisse der Physiologie*, 1913.

Michel P. — *Thèse de Lyon*, 1916.

Raubitschek. — Zur Pathogenese der Pellagra. *Wien. klin. Wochenschr.*, 23 Nr 26, 1910; Zur Kenntnis der Pathogenese der Pellagra. *Zentr. f. Bakt*, 57, 193, 1911; Zur Frage einer specifisch-diagnostischen. Reaktion der Pellagra. *Deutsch. med. Wochenschr.* 38, 2169, 1912.

Roberts, S. R. Sambons. — New theory of pellagra and its application to conditions in Georgia. *Journ. of the Amer. med. Ass.* 56, 1713, 1911.

Sambon. — Progress report on the investigation of pellagra. *Journ. of trop. med. and. hyg.*, 13, 271, 287, 305, 319, 1910.

Sambon and Chalmers. — Pellagra in the britisch islands. *Br. med. journ. p.* 1.093, 1912.

F. M. Sandwith. — Presidential address on Pellagra. Considered from the point of view of a disease of insufficient nutrition. *The Lancet.*, oct. 23, 1915, page 905.

A-P. Suarez. — Uber Maisernährung in Bezichung zur Pellagrafrage. *Bioch. Zeitschr.*, t. 77. 16 oct. 1916, p. 17-26.

Tizzoni et Panichi. — Weitere experimentelle Untersuchungen uber die Pellagra. *Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig.*, 44, 210, 1907.

Tizzoni. — Neue Bakteriologische über die Pellagra. *Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig.*, 46, 310, 1908.

Weis. — Zur Frage der Beziehung zwischen Pellagra und Simulium *Osterr-sanitätswes*, 24, 497, 1912.

Weill et Mouriquand. — Les maladies par carence, *Revue de Medecine*, n° 1, janvier 1916.

VI. — **Béri-béri.**

Braddon. — The Etiologie of Béri-Béri (*Federated Malay States Médical Archives*, 1901).

— *The cause and prévention of Béri-béri.* London 1907.

Bréaudat. — Origine alimentaire et traitement du Béri-béri. *Bull. de la Soc. de Path. exot.* P. 13 Januar 10, 1901.

Chamberlain. Bloombergh et Kilbourne. — A study of the influence of Rice diet and of inanition on the production of multiple neuritis of fowls and the bearing thereof on the etiology of béri-béri. *The Philipp. Journ. of Sc.* 6 177, 1911.

Chamberlain et Vedder. — A contribution to the etiology of Béri-béri. *Philipp. Journ. of science.* Abt. B. 6, 231, 1911 :

Cooper et Casimir Funk. — Experiments on the causation of béri-béri. *Lancet* 1266, 1911.

Cooper. — On the protective and curative properties of cer-

tain foodstuffs against polyneuritis induced in birds by a diet of polished Rice. *Journ of hyg.* 12, 436, 1913.

Edie, Evans, Moore, Simpson et Webster. — The antineuritic bases of vegetable origin in relationship to béri-béri, with a méthod of isolation of Torulin the antineuritic base of Yeast. *Bioch. Journ.* 6, 234, 1912.

Eykman. — Béri-béri anhliche Krankheit der Huhner. *Virch Arch.* 148, 523, 1896.

— Ein Versuch zur Bekampfrung der Béri-béri. *Virch Arch* 149. 187, 1897.

— Geness. Tyds. *V. Ned. Indic*, 30, 1890, 36, 1896.

— Ernahrungspolyneuritis. *Arch. D.*; *Hyg.* 58, 150. 1906.

— Polyneuritis gallinarum und Béri-béri. *Arch. f. Schiffs und Tropenhyg.* 15, 698, 1911.

— 17 th. Intern. *Congr. of Med.* Sect. 21 (London) 1913.

— Proe. *Roy. Acad. of Med.* Amsterdam, 18, 1916.

Fraser et Stanton. — The étiology of Béri-béri. *Lancet* 4515. 1900.

— The Etiology of Béri-béri. *Lancet*, décembre 1910. p. 1755.

— An inquiry concerning the etiology of Béri-béri. Studies from the institute for Medical research, federated *Malay States* Nr. 10. 1909; The etiology of Béri-béri. *Ibib.* Nr. 12. 1911.

Fraser and Stanton. — Prophylaxie et traitement du Béri-Béri. *Lancet*, octobre 1912, p. 100.

— Unpolished Rice and the prévention of Béri-Béri. *Lancet*, janvier 1914, p. 96.

Funk Casimir. — On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polisched Rice. *Journ. of Physiol.*, 43, 395, 1911.

— The etiology of the deficiency deseases, *Jour. of State Med.* June 1912.

— The effect of a diet of polished Rice on the nitrogen and phosphorus of the brain. *Journ. of physiol.*, 44, 51, 1912.

— The préparation from Yeast and certain foodstuffs of the substance of the deficiency of which in diet occasions Polyneuritis in birds. *Ibib.*, 45, 75, 1912.

— The substance from yeast and certain foodstuffs which prevents polyneuritis (Béri-Béri). *The British medical Journal*, 28 septembre 1912 p. 787.

— *Ergebnisse der physiologie*, 1913.

— Experimentelle Beweise gegen die toxische Theorie der Beri-Béri. *Zeit f. physiol. chirur.* LXXXIX p. 373, 1914.

— *Die Vitamine und die Avitaminosen* (Wiesbaden-Verbag von Bergman 1914.

— Studies on Béri-Béri Chemistry of the Vitamine fraction from yeast and rice polishing (*Journ. of physiol.* XLVI, p. 173).

Funk et Cooper. — Experiments on the causation of Béri-Béri. (*Lancet*, 4 nov. 1911 p. 1266).

Greig. — Epidémic Dropsy. *Scientific Memoirs by Officers of the medical and sanitary Departement of the gouvernement of India.* New series. Nr. 45, 1911.

Gryns. — Geneesk. Tijdschr. *Voor. Nederl. Indie.* 41, 191, 1901; 49/1909.

Hulshoff Pol. — Béribériforschungen in den niederlandisch ostindischen Kolonien, besonders in bezug auf Prophylaxis und Heilung. *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg*, 14, Beih 3, 1910.

— X acide as a remedy in polyneuritis and Béri-Béri. *Journ. of physiol.*, 6 décembre (Vol II n° 6).

Kilbourne. — Food salts in relation to béribéri. *Philipp. Journ. of Sc.*, 5, 127, 1910.

Michel (P.). — *Essai sur la carence alimentaire.* Thèse de Lyon 1916.

Pekelharing and Winkler. — *Onderz. n. d. aard en d. ooraak d. Beri-beri end. middlen orn d. zickte te bestijden* (Kermink upecht 1888).

Schaumann. — Béribéri und Nukleinphosphorsaure in der Nährung. *Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.*, **12**, Beih, 5, 1908.

— Die Atiologie der Béribéri unter Berucksichtigung des gesamten Phosphorstoffxechsels. *Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg*, 14, Beih, 8, 1910.

— Uber die Darstellung und Wirkungweise einer der in der Reiskleie enthaltenen, gegen expérimentelle Polyneuritis wirksamen Substanzen. *Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.*, 16, 349, 1912.

Schûffner et Kuenen. — Uber den Einfluss der Behandlung des Reises auf die Béribéri und die daraus entstehenden Fehlerquellen bei der Beobachtung. *Jahrb. f. Sehiffs-und tropenhyg.*, Berl., 7, 1912.

Shiga et Kusama. — *Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.*, Beih, 3 mai 1911. Shiga Experimentelle studien uber Kakke. *C. f. Bakt.* I Abt. Beih, 6. *Tagung d. Verein. f. Mikrobiol.* S. 157.

Simpson et Edie. — On the relation of the organic Phosphorus content of various Diets to Diseases of nutrition, particularly Béribéri. *Ann. of. Trop. Med. and Paras*, 5, 313, 1911.

Suzuki, Schimamura et Odaké. — Uber Oryzanin, ein Bestandteil der Reiskleie und seine Physiologische Bedeutung, *Bioch Zeitschr*, 43, 89, 1912.

Suzuki. — *Antibéribérinthérapie der Béribérikrankheit*, 1912.

Takaki. — The health of the Japonese navy and army. *Lancet*, mai 1906, p. 1370 et 1451.

— *Sei-I-kwai*, 1885, 1886, 1887.

Terunchi. — Uber die Œtiologie der Béribéri unter besonderer Berücksichtigung der Schaumannschen Phosphormangel théorie. *Saikingakuzaschi Tokio*, Nr. 79, 1910.

Thompson et Simpson. — Treatment of Béribéri. *Ann. of Trop. Med. and Pras.*, 6, 53, 1912.

Van Leent. — *Geneesk. Tijdschr. Voor Nederl, Indie*, 1880.

Vordermann. — *Geneesk, Tijdschr., voor Nederl, Indie* 48, 1898.

Weill et Mouriquand. — Note pour servir à l'étude des troubles provoqués par une alimentation exclusive (*Soc. méd. des hôp. de Lyon ; Lyon médical*, 1914, I p. 440).

— Béribéri expérimental provoqué par une alimentation exclusive par l'orge décortiquée (*Soc. de pédiatrie*, juin 1914, *Lyon médical*, 1914, I p. 1353).

– Les maladies alimentaires par carence (*Lyon médical*, 1914, I p. 1504).

— Recherches sur les maladies par carence, troubles paralytiques provoqués par une alimentation variée, mais exclusivement à base de céréales décortiquées (*Soc. méd. des hôp. de Lyon* ; *Lyon médical*, 1914, II, p. 82).

— Recherches sur les maladies alimentaires par carence *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 juillet 1914. *Paris médical*, 25 juillet 1914.

— Béribéri expérimental provoqué par une alimentation exclusive à l'orge décortiquée (*Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 4 décembre 1915, 22 janvier 1916, 4 mars 1916).

W. et M. — Les maladies par carence. *Revue de médecine*, n° 1, janvier 1916.

Wernick. — *Géographich Médicinische Studien*, Berlin 1878.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION 9

CHAPITRE I. — I. Rôle des vitamines dans la vie normale . . 15
II. Rôle des vitamines dans la croissance . . 23

CHATITRE II. — I. Rôle des vitamines en pathologie. 39
II. Rôle des vitamines dans la maladie de Barlow. 56
III. Rôle des vitamines dans le rachitisme . . 77
(Rachitisme utérin, rachitisme, rachitisme et glandes à sécrétion interne, théories alimentaire du rachitisme, toxique, microbienne, de Spillmann, chimique, critique de la théorie de Spillmann, rôle des vitamines dans le rachitisme).
IV. Rôle des vitamines dans le scorbut 86
V. Rôle des vitamines dans la pellagre . . . 92
(Théories de l'intoxication, de l'auto-intoxication, de l'infection, photodynamique).
VI. Rôle des vitamines dans le béri-béri . . . 100
VII. Relations entre les différentes maladies considérées comme « Avitaminoses. » 104
(Relations entre la maladie de Barlow, le scorbut et le rachitisme et celles entre le béri-béri et le scorbut).
VIII. Pluralité des vitamines 110

DEUXIÈME PARTIE

Etudes expérimentales spéciales sur le rôle des « vitamines » dans la croissance et la division cellulaire 115
CONCLUSIONS. 133
APPENDICE. 137
BIBLIOGRAPHIE 139

COULOMMIERS
Imprimerie DESSAINT et Cie.